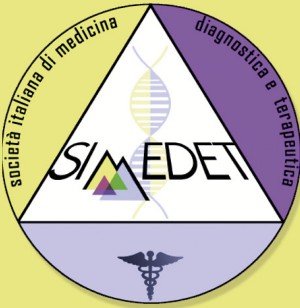


VOLUME 4
NUMERO 3

2021



SIMEDET

"organo ufficiale della"

**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**



| IJPDTM |

ITALIAN JOURNAL OF PREVENTION, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MEDICINE



IJPDTM.IT



SIMEDET.EU



PODCAST

I J P
D T M

IJPDTM Vol4. N°3. 2021

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

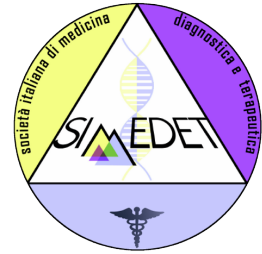
For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2021 Simedet. All rights reserved.



Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine

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



JOURNAL BOARD



DIRETTORE RESPONSABILE / MANAGING EDITOR
Giovanni Maria Vincentelli (Roma)



DIRETTORE EDITORIALE / EDITOR IN CHIEF
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)



DIRETTORE SCIENTIFICO / SCIENTIFIC DIRECTOR
Giuseppe Luzi (Roma)

COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Fernando Capuano (Roma)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)
Manuel Monti (Assisi)

COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD & REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)	•	Marco Masoni (Firenze)
Lucia Baratto (Stanford USA)	•	Manuel Monti (Assisi)
Alessia Cabrini (Padova)	•	Giuseppe Murdolo (Perugia)
Gioia Calagreti (Città di Castello)	•	Chilufya Mwaba (Treviso)
Fabio Canini (Velletri)	•	Antonio Panti (Firenze)
Fernando Capuano (Roma)	•	Michele Paradiso (Roma)
Enza Giglione (Vercelli)	•	Rosamaria Romeo (Roma)
Renza Guelfi (Firenze)	•	Tomas Salerno (Miami USA)
Giuseppe Luzi (Roma)	•	Riccardo Tartaglia (Firenze)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)	•	Sergio Timpone (Roma)
Roberto Marchetti (Roma)	•	Giovanni Vincentelli (Roma)

TYPESETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)

▲
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, 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 Birmingham), è 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.

Direttore Editoriale
Maria Erminia Macera Mascitelli

SIMEDET EDITORIALE

Gentili lettrici e lettori,

La 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.



IL PRESIDENTE
Fernando Capuano



IL VICEPRESIDENTE
Manuel Monti

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.

SOMMARIO

6

PREFAZIONE

AUTORI: *MARIA ERMINIA MACERA MASCITELLI, GIUSEPPE LUZI*

7

COMUNICATO SIMEDET

XVI EDIZIONE DEL FORUM RISK MANAGEMENT AREZZO:
IL CONTRIBUTO SCIENTIFICO ED ESPERENZIALE DELLA SIMEDET

AUTORI: *FERNANDO CAPUANO, MANUEL MONTI*

8

ARTICOLO ORIGINALE

VACCINI A "mRNA" E FLOGOSI DEL MIOCARDIO/PERICARDIO

AUTORE: *CLAUDIO DI VEROLI*

13

ARTICOLO

IL RUOLO CRITICO DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA LOCALE NEL CONTROLLO DELLE INFEZIONI

AUTORE: *GIUSEPPE LUZI*

25

REVIEW

VALUTAZIONE DEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALI (DPI) DELLE VIE RESPIRATORIE:

RASSEGNA DELLA LETTERATURA

AUTORI: *GIUSEPPE CANDIDO, PAOLO CITTÌ, RICCARDO TARTAGLIA*

34

CASE REPORT

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME DUE TO DONEPEZIL

AUTORI: *MANUEL MONTI, FRANCESCO PACIULLO, SILVIA CENCIARELLI, DAVID GIANNANDREA*

38

ARTICOLO ORIGINALE

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE
INTESTINALI: STATO DELL'ARTE IN SARDEGNA

AUTORI: *ELEONORA CABIDDU, CESAR IVAN AVILES GONZALEZ, MARIA ORSOLA PISU*

Un augurio per un 2022 super-resiliente.

Il 2021 è stato un anno interessante, uno dei periodi storici nei quali la specie umana si è confrontata senza quartiere con uno dei tanti “nemici” di sempre, questa volta rappresentato da un coronavirus. Il SARS-CoV-2 e il derivato clinico COVID-19 hanno dominato la scena, sia in ambito scientifico sia in ambito comunicativo. La nostra rivista ha contribuito con varie iniziative a una migliore conoscenza del problema “pandemia” e l’elaborazione, all’inizio dell’anno in corso, di una “guida pratica” molto apprezzata ha avuto ampia e gradita diffusione, anche da parte del Ministro della Salute.

Ma l’*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)* ha un compito più ampio, nella natura stessa della sua struttura istituzionale di rivista on line: quello di coinvolgere le più varie competenze per contribuire a diffondere conoscenza e conoscenza critica nelle diverse aree della Medicina.

Nel corso del 2021 abbiamo introdotto alcuni argomenti “nuovi” nella speranza di dare maggior forza agli aspetti “culturali” del giornale. Sono stati pubblicati dossier sul controllo sierologico dei derivati ematici, sull’acqua, sulla figura di un eminente igienista italiano (Angelo Celli). Un particolare valore è stato dato all’inserimento di una dettagliata descrizione del Museo di Storia dell’Arte Sanitaria di Roma, che ha sede presso l’Ospedale “Santo Spirito”.

Comunicare per comprendere. Esistono centinaia di riviste. Alcune di particolare eleganza e ricchezza editoriale. Tuttavia in alcuni casi sembra che la forma prevalga sulla sostanza, che il messaggio si limiti alla segnalazione, alla nota informativa. L’*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)* sta cercando di dare contenuto forte alla comunità degli operatori grazie all’apporto di articoli provenienti da fonti operative sul campo, in un contesto ampio, dove converge l’esperienza di tutte le professionalità del mondo sanitario.

Grazie all’approccio libero e partecipativo del presidente SIMEDET Fernando Capuano e del vicepresidente Manuel Monti, che hanno costruito alla società una cornice istituzionale ben riconosciuta, è auspicio che la rivista possa crescere ancora in breve tempo, qualitativamente e quantitativamente.

Cogliamo pertanto l’occasione di questo fine 2021, nell’augurare a tutti un sereno e fattivo 2022, per chiamare a raccolta le forze di tutti i collaboratori affinché consentano, grazie al loro concreto contributo, di migliorare il nostro prodotto mediante un *booster* di iniziative editoriali derivate dalla propria esperienza professionale sul campo.

 **MARIA ERMINIA MACERA MASCITELLI**
Direttore Editoriale

 **GIUSEPPE LUZI**
Direttore Scientifico

XVI EDIZIONE DEL FORUM RISK MANAGEMENT AREZZO : IL CONTRIBUTO SCIENTIFICO ED ESPERENZIALE DELLA SIMEDET

Dopo due anni dall'inizio della pandemia da SARS-COV 2, l'evento principale per la Sanità italiana è tornato in presenza ad Arezzo presso l'Ente Fiere e Congressi.

La Simedet ha realizzato in partnership con altre organizzazioni numerosi eventi formativi e di aggiornamento ecm che hanno fatto registrare il tutto esaurito ed è stata presente con uno stand istituzionale grazie ai consiglieri Maria Erminia Macera Mascitelli, Francesco Rosiello ed il Vicepresidente Manuel Monti. La XVI edizione del Forum risk management in sanità è un'importante occasione di confronto e condivisione tra tutti gli attori del sistema sanitario. Il Forum rappresenta il luogo ideale per la presentazione e diffusione di buone pratiche per la sicurezza del paziente grazie all'approccio multidisciplinare ed interprofessionale della nuova organizzazione delle reti di assistenza territoriale.

In collaborazione con la Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia medica e delle Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione abbiamo promosso la III^a Conferenza Nazionale sulla Vulnerabilità e Fragilità dove è emerso l'aspetto sindemico della pandemia che oltre ad una risposta biomedica necessita di un nuovo approccio multidimensionale e di una nuova carta etica, strumento utile per migliorare l'assistenza socio-sanitaria. Alla Conferenza è stata inoltre presentata la **“Guida pratica al Covid-19 per le professioni sanitarie”**, stampata in 1000 copie con il contributo di Sanità Formazione, che raccoglie le buone pratiche emerse in questo anno e mezzo di emergenza sanitaria, con la prefazione del Presidente del Consiglio *Mario Draghi*, del Ministro della Salute *Roberto Speranza* ed il contributo scientifico del professor *Guido Rasi*. *«Un esempio concreto di come le professioni sanitarie possano mettere in comune le proprie esperienze»*, incentivando quella *«formazione di qualità orientata al rapporto tra uomo, ambiente e clima che dovrà essere rappresentato nei prossimi corsi»*.

Seguitissimo l'evento ECM sulla garanzia della sicurezza dei pazienti e dei professionisti sanitari con lo sviluppo multiprofessionale delle innovazioni nella gestione del rischio nel territorio, nuove proposte e strategie per il futuro. Buone pratiche ma anche revisione critica di ciò che abbiamo appreso durante la pandemia. Gli aspetti della nuova organizzazione o riorganizzazione dei servizi territoriali e di prossimità sono stati affrontati da autorevoli relatori in occasione del convegno promosso con la CISL Medici. E' emersa la forte esigenza di un confronto sui tavoli tecnici con gli attori e il capitale umano delle Professioni Sanitarie che garantiscono il principio fondamentale della Salute della nostra Carta Costituzionale.

Infine molto partecipato l'evento di aggiornamento professionale sulla sindrome da Long Covid con numerosi relatori della Simedet che hanno presentato le prime evidenze e correlazioni sulle miocarditi da Covid-19, i deficit cognitivi, la riabilitazione in pneumologia, le manifestazioni cutanee, l'update sulla gestione del distress respiratorio, i danni psicologici e psichiatrici con i disturbi alimentari e relazionali. La Simedet ha ribadito anche in questa occasione che solo le strategie vaccinali potranno contrastare e rendere endemica la pandemia da SARS COV2.

Gli atti di questo grande lavoro svolto dai soci della Simedet saranno pubblicati sul nostro sito istituzionale.

Parole chiave:

SARS-COVID-2, vaccini a “mRNA”,
vantaggi delle vaccinazioni, terapie mediche,
long Covid, infiammazione, cuore, vaccino

ARTICOLO ORIGINALE

Info Authors :

¹ Dirigente Responsabile del ‘Servizio dell’Ipertensione Arteriosa e delle Malattie Metaboliche e Renali’
“POLO ROMANO DELL’IPERTENSIONE ARTERIOSA”
presso la Casa di Cura “San Domenico

 Claudio Di Veroli ¹

VACCINI A “mRNA” E FLOGOSI DEL MIOCARDIO/PERICARDIO

Durante la peste in Atene nel 429 a.C. :
Tucidide (460-404? a.C.) riscontrò che gli individui :
che guarivano, raramente si riammalavano :
e in ogni caso sempre in modo lieve :

RIASSUNTO

Dopo una breve introduzione è stata evidenziata la relazione tra la vaccinazione a mRNA con le rare flogosi del miocardio e del pericardio.

Sono riportati i dati e le considerazioni più importanti, scelte dalla letteratura medica e dai principali istituti di ricerca. Queste infiammazioni si risolvono senza esiti oppure dopo pochi giorni con “essenziali cure mediche”.

I decessi sono pochi e quasi tutti questi soggetti sono portatori di malattie importanti.

Le conclusioni sottolineano che i benefici delle vaccinazioni, nonostante le rare flogosi in prevalenza nei più giovani, diminuiscono una evoluzione clinica sfavorevole.

INTRODUZIONE

La pericardite e la miocardite sono degli stati flogistici che colpiscono rispettivamente la parte esterna (pericardio) e quella interna (miocardio) del cuore. Le malattie che possono interessare il *pericardio* sono numerose. Si ricordano quelle idiopatiche, virali e tubercolari.

Recentemente si sono riscontrate delle *pericarditi* dopo la somministrazione dei vaccini a mRNA ⁽¹⁾ per il SARS-COVID-2.

La *miocardite* è una infiammazione causata da infezioni sistemiche (in prevalenza da virus, ma anche da batteri e da protozoi), da malattie autoimmuni e da poco tempo pure dai vaccini a mRNA per il SARS-COVID-2.

Le flogosi del miocardio e/o del pericardio sono rare e si possono manifestare in prevalenza, ma non in maniera esclusiva, negli adolescenti maschi e negli adulti più giovani.

La diagnosi si effettua quasi sempre con la clinica, insieme agli accertamenti di laboratorio che l’esame sul malato indica, con l’ecocardiogramma e/o con la risonanza magnetica cardiaca.

(1) I vaccini a mRNA per il SARS-COV-2 sono quelli prodotti dalle case farmaceutiche Pfizer/BionTech e Moderna, che si chiamano rispettivamente Comirarty e Spikevax. Entrambi possiedono lo stesso meccanismo di azione, differiscono soltanto per alcuni lipidi presenti nelle microscopiche vescicole che “trasportano” l’mRNA.

VACCINI ED INFIAMMAZIONI DEL MIOCARDIO/ PERICARDIO: ALCUNI DATI INDICATIVI

Per quanto riguarda la relazione con la vaccinazione a mRNA, la miocardite e la pericardite abbiamo visto che sono eventi rari. Alcuni studi e rilievi informativi, tuttavia, meritano di essere conosciuti:

- Una indagine pubblicata su JAMA ha riportato che 23 militari dell'esercito USA. (anni: 20-51) hanno avuto una miocardite dopo quattro giorni dalla somministrazione del vaccino a mRNA messaggero;
- Sempre nell'esercito americano, 7 militari hanno ricevuto il vaccino della Pfizer/BionTech, mentre 16 militari hanno assunto quello di Moderna. 20 soggetti hanno presentato dopo la seconda dose una flogosi del miocardio, diagnosticata per un incremento della troponina cardiaca;
- Ai militari statunitensi sono state somministrate 2.810.000 prime dosi e 1.065.000 seconde dosi. La presenza di miocardite è stata di 22 episodi per 100.000 anni persona, dopo circa un mese dalla vaccinazione;
- In Israele, il "Ministero della Salute" ha segnalato un numero esiguo di miocarditi nei soggetti vaccinati con Pfizer/BionTech (275 episodi su circa 5 milioni di vaccinati). La maggior parte di queste persone ha avuto l'infiammazione del miocardio ed ospedalizzati per non più di quattro giorni. Il 95% di questi pazienti, con una prevalenza del sesso maschile (16-19 anni), ha manifestato una forma lieve;

- Sempre in Israele sono stati riscontrati nei ragazzi di sesso maschile, con un'età tra 16-24 anni, 60 eventi di miocardite. La frequenza è stata di 1 episodio dopo 6.000 inoculazioni;

- L'EMA (*European Medicines Agency*) ha segnalato 107 casi, dopo il vaccino della Pfizer/BionTech, con una frequenza di 1 malato su 175.000 inoculazioni;

- Dai dati della SWISSMEDIC ⁽²⁾ risulta che gli sono stati comunicati pochissimi episodi di miocarditi e di pericarditi. Dalle varie segnalazioni inviate a questo istituto si ricava che, su circa 5 milioni di vaccini a mRNA somministrati, ci sono state alcune rare sovrapposizioni tra queste forme flogistiche: miocarditi: 2; peri-miocarditi: 4; pericarditi: 6. Si tratta di 9 uomini e di 3 donne (n=12), con una età tra i 18 e i 70 anni (media 47 anni). Gli episodi riferibili a Pfizer/BionTech sono stati 4 e quelli Moderna 7, in un caso non si hanno notizie del tipo di vaccino somministrato. Cinque persone erano portatrici di malattie importanti (insufficienza renale cronica dopo un trapianto renale e mielodisplasia). Un soggetto (anni 67), cardiopatico ed in emodialisi per un'insufficienza renale, è deceduto per motivi cardiaci. Gli altri individui hanno avuto un decorso leggero e sono guariti;

- La rivista *Pediatrics* ha riportato per prima il probabile rapporto tra i vaccini a mRNA e la miocardite. Si è trattato di 7 maschi, tra i 14 e i 19 anni, che hanno presentato la flogosi del miocardio dopo 4 giorni dalla seconda dose del vaccino Pfizer/BionTech. Questi adolescenti hanno ricevuto terapie appropriate per la flogosi e sono stati dimessi dopo pochi giorni;

- Un lavoro pubblicato nella rivista *Circulation* riporta che 7 soggetti di sesso maschile (età tra i 19 e i 39 anni) in seguito all'inoculazione dei vaccini a mRNA (Pfizer/BionTech e Moderna), sono stati ricoverati dopo 3-7 giorni per miocardite, diagnosticata da elevati valori di troponina.

⁽²⁾ La SWISSMEDIC è un istituto svizzero, che non riceve finanziamenti, sebbene controlli e convalidi i farmaci, in questo caso i vaccini a mRNA, utilizzati per il SARS-COVID-2 nei vari trattamenti.

Tutte queste persone hanno assunto beta-bloccanti ed antinfiammatori e sono stati dimessi dopo 2-4 giorni;

- *JAMA-Cardiology*, riporta le risposte della RMC (*Risonanza Magnetica Cardiaca*) di 7 persone con miocardite acuta, tra febbraio e aprile 2021. Si tratta di 3 uomini (età tra 23 e 36 anni) e di 1 donna (età di oltre 70 anni) colpiti dall'infiammazione del miocardio dopo cinque giorni dalla seconda inoculazione del vaccino a mRNA (Pfizer/BionTech in 2 casi e Moderna negli altri 2 casi). Sono stati dimessi dopo 2-4 giorni e durante il ricovero hanno assunto antinfiammatori non steroidei e colchicina (ad un solo paziente è stato somministrato un corticosteroide);

- L' AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) in un resoconto sulla sorveglianza dei vaccini per il SARS-COV-2 nel luglio 2021 riporta 14 episodi di miocardite (età media di 32,3 anni) e 52 casi di pericardite (età media 52,6 anni) dopo il vaccino della Pfizer/BionTech. Si tratta rispettivamente di 0,03 episodi e di 0,1 caso ogni 100.000 somministrazioni. Le diagnosi di miocardite sono state poste in prevalenza dopo la seconda inoculazione. Per quanto riguarda la pericardite, il 92% delle diagnosi sono state effettuate dopo la prima dose, mentre l'8% dopo la seconda. Anche la somministrazione del vaccino a mRNA di Moderna ha dato seguito a 5 casi di miocardite (età media 29 anni) e a 9 di pericardite (età media 51 anni), con una segnalazione di 0,1 e 0,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate;

- L' EMA (*European Medicines Agency*) ha comunicato che al 31 maggio 2021 in tutta Europa erano stati inoculate 177 milioni di dosi Pfizer/BionTech e 20 milioni del vaccino Moderna per un totale di 197 milioni di dosi. Sicuramente, 5 decessi sono avvenuti a causa della vaccinazione, ma erano individui portatori di malattie importanti e grandi anziani. Negli altri vaccinati vi è stato un decorso che si è risolto con il riposo e con adeguate terapie. Tra i ricoverati ci sono stati 145 episodi di miocardite e 138 di pericardite tra coloro che hanno ricevuto il vaccino della Pfizer/BionTech e 19 eventi di miocardite e 19 di pericardite a chi ha avuto l'inoculazione di Moderna. Tutti questi soggetti

hanno presentato uno stato flogistico dopo circa 14 giorni dalla vaccinazione e prevalentemente dopo la seconda dose;

- Il VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System*), il sistema di farmacovigilanza degli USA, ha documentato una maggiore incidenza di miocardite negli adolescenti e giovani di sesso maschile (tra 16 e 24 anni) rispetto ai soggetti adulti di entrambi i sessi. In particolare, su 12 milioni di vaccini inoculati negli Stati Uniti sono stati evidenziati 275 miocarditi e pericarditi, specialmente tra i 16-17 anni, rispetto alla fascia di età superiore (18-24 anni).

CONSIDERAZIONI

A livello internazionale stanno esaminando e studiando questi eventi piuttosto rari di miocardite e di pericardite, dopo la vaccinazione con mRNA.

Il CDC (*Center for Disease Control and prevention*) degli USA ha ribadito e confermato più volte che gli episodi di miocarditi e di pericarditi sono rari e si verificano in preferenza, ma non esclusivamente, negli adolescenti maschi.

I primi disturbi appaiono in genere nei primi quattro/cinque giorni dalla seconda dose del vaccino e il decorso, nella maggioranza dei casi, è eccellente e non complicato. Questo Centro di controllo e prevenzione non aveva e forse ancora non possiede i dati dei giovani tra i 12 e i 16 anni che sono stati vaccinati con Pfizer/BionTech.

L' infettivologo William Schaffner, della "Vanderbilt University di Nashville", rammenta che non sono sufficienti le attuali informazioni *per rendere certa la relazione tra l'inoculazione dei vaccini a mRNA in età adolescenziale ed il rischio di miocardite e pericardite*. Schaffner ricorda pure che questi episodi di flogosi si *riscontrano in prevalenza nei primi giorni dalla somministrazione specialmente negli adolescenti maschi*.

I dati di un altro istituto di farmacovigilanza, il VSD (*Vaccine Safety Datalink*), non ha evidenziato episodi di miocarditi superiori alle attese negli adolescenti. È però emerso, dalle elaborazioni di

quanto ricevuto, un lieve incremento delle flogosi miocardiche dopo aver effettuato la seconda dose del vaccino a mRNA.

I componenti del VAST (*Gruppo di lavoro tecnico sulla sicurezza dei vaccini*) negli Stati Uniti d’America hanno informato le case farmaceutiche (Pfizer/BionTech e Moderna) sugli episodi di miocarditi. Sulla base dei dati in loro possesso, non sono stati però riscontrati sicuri nessi di causalità tra la somministrazione di questi vaccini e gli stati flogistici.

Il numero di miocarditi o meglio il tasso di incidenza ⁽³⁾ senza la vaccinazione nella popolazione è di circa 10-22 episodi su 100.000 persone (circa 1 su 5.000 - 10.000), che è simile, se non sovrapponibile, a quello riportato in Israele nei ragazzi vaccinati.

L’ EMA spesso ricorda e conferma che i *vantaggi* di queste vaccinazioni sono sicuramente superiori ai rischi legati al virus, permettendo di ridurre in modo significativo i ricoveri ospedalieri e i decessi a causa del virus. Nell’ottobre 2021, questa agenzia ha richiesto alle aziende che commercializzano questi vaccini di analizzare i dati pubblicati su questa associazione, ovvero vaccini a mRNA e flogosi del miocardio e/o pericardio.

L’ OMS ha ribadito che questi episodi flogistici hanno una *credibile associazione* con i vaccini a mRNA. Pertanto, consiglia che tali eventi siano riportati chiaramente nei bugiardini.

CONCLUSIONI

L’ eventualità che si presenti una flogosi del miocardio e/o del pericardio in relazione alla vaccinazione pertanto è bassa. Inoltre, queste infiammazioni, dopo le vaccinazioni con mRNA non producono nella maggior parte dei casi chiari sintomi e si risolvono senza conseguenze oppure dopo pochi giorni con “*essenziali e non complicate cure mediche*”.

Quando è presente un importante quadro clinico si possono avere alcuni disturbi (aritmie, dispnea, insufficienza cardiaca, ecc.) e soltanto un numero esiguo di persone è deceduto, ma erano già portatori di malattie gravi.

Di conseguenza, le principali istituzioni internazionali e nazionali ritengono che il rapporto tra rischi e benefici, dei vaccini a mRNA contro SARS-COVID-2, sia favorevole in tutte le classi di età. Alcune agenzie statunitensi ed europee per il controllo delle malattie, indicano l’efficacia di questa vaccinazione e nel frattempo ci ricordano che il virus può essere letale.

Inoltre, le persone guarite possono presentare disturbi per un lungo periodo di tempo, su di una base probabilmente autoimmune (*long Covid*). Si tratterebbe di una eccessiva produzione di autoanticorpi che, come nelle malattie autoimmuni (artrite reumatoide, ecc.), si rivolgerebbero verso l’organismo che li ha generati provocando una reazione infiammatoria (nel nostro caso la miocardite e/o la pericardite).

Tutte le istituzioni, internazionali e nazionali, che abbiamo menzionato ritengono che il rapporto tra i benefici e i rischi di questa vaccinazione sia favorevole ai primi.

La letteratura ci ricorda però che se un’alta percentuale di popolazione (>90%) si vaccina potremmo ottenere una protezione efficace della popolazione, ovvero *l’immunità di gregge o di comunità*. Comunque, ricordiamo che, secondo alcuni autori, le varianti di questo virus potrebbero rendere meno probabile questo tipo d’immunità.

A tal proposito, anche l’ACIP (*Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione*) ha confrontato i *rischi* (numero di episodi di miocarditi e/o di pericarditi) della vaccinazione con i *benefici* (prevenzione di una malattia grave da SARS-COV-2).

⁽³⁾ Il tasso di incidenza, ovvero il rapporto tra il numero di persone che si ammalano (nuovi eventi) e il tempo totale a rischio o di osservazione (espresso come persona/tempo). In epidemiologia, questo tasso misura la velocità temporale con cui si verifica una malattia.

Questo studio ha confermato ulteriormente che i vantaggi della vaccinazione a mRNA verso SARS-COV-2, per i gruppi di età a cui era stata consigliata, superano gli eventuali rischi compresi quelli infiammatori e pertanto il rapporto tra rischi e benefici risulta favorevole ai secondi. Tuttavia, è sempre opportuno monitorare l'andamento delle miocarditi e delle pericarditi dopo la vaccinazione.

Tra le ipotesi più probabili, per queste due rare reazioni flogistiche, è quella che i vaccini a mRNA indurrebbero un'eccessiva quantità di autoanticorpi, con gli effetti che abbiamo già considerato in precedenza per il long Covid.

Per evitare o limitare questa flogosi si è ipotizzato per gli adolescenti di ridurre la dose dei due vaccini a mRNA. Le industrie farmaceutiche stanno finendo di studiare le dosi più opportune da somministrare nei giovani tra 5 ed 11 anni. Queste probabilmente saranno di 10 µg, ovvero 1/3 di quanto viene inoculato nell'adulto (30 µg).

La vaccinazione dovrebbe essere ripetuta dopo circa 21 giorni. La risposta anticorpale negli studi effettuati è eccellente con un favorevole profilo di sicurezza. Se non emergeranno problemi, questa vaccinazione con mRNA inizierà nei giovani (5-11 anni) nella seconda quindicina del mese di dicembre 2021.

Dopo gli studi sull'argomento, le principali istituzioni internazionali e nazionali ritengono che il rapporto tra i rischi e i benefici di questi vaccini, sia favorevole in tutte le classi di età.

Infine, le industrie farmaceutiche e la popolazione dovrebbero essere informate sui rari episodi di miocardite e di pericardite prodotti da questi vaccini.

BIBLIOGRAFIA

1. AGENZIA DIRE: www.dire.it.
2. AIFA: "Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19".
3. AIFA: www.aifa.gov.it.
4. Bozkurt DB, Kamat I, Hotez PJ (per il CDC "Center for Disease Control and prevention" degli USA): "Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults". *Circulation* 2021; 144: 471-484.
5. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ et al: "Epidemiological Impact of Myocarditis". *Journal Clin Med* 2021; 10 (4): 603. DOI: 10.3390/jcm10040603.
6. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE et al (per il CDC "Center for Disease Control and prevention" degli USA): "Covid-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years". *United State* 2021; 70 (31): 1053-1058. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e1>.
7. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF et al: "Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination". *JAMA-Cardiology* 2021; 6 (10): 1196-1201. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2828.
8. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P et al: "Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination". *Pediatrics* 2021; 148 (3). DOI: 10.1542/peds.2021-052478.
9. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D et al: "Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military". *JAMA-Cardiology* 2021; 6 (10): 1115-1117 (Pubblicato on-line). DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2833.
10. I Rosner CM, Genovese L, Tehrani BM, Atkins M et al: "Myocarditis Temporally Associated with COVID-19 Vaccination". *Circulation* 2021; 144: 502-505. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891).
11. Sagar S, Liu PP, Cooper LT et al: "Myocarditis". *Lancet* 2021; 379 (9817): 738-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X.

Parole chiave:

- mucosa, immunità locale,
- immunità sistemica

▲ Giuseppe Luzi ¹

IL RUOLO CRITICO DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA LOCALE NEL CONTROLLO DELLE INFEZIONI

RIASSUNTO

Microrganismi di varia natura possono vivere in ambienti diversi e proliferarvi, per esempio utilizzando enzimi che consentono l'assorbimento di numerosi nutrienti.

La costituzione dell'ambiente nel quale si collocano i vari microrganismi è critica, proprio perché la natura dell'ambiente stesso diventa funzione della vita e della proliferazione di numerosi potenziali patogeni.

La specie umana e gli animali hanno imparato, nel corso dell'evoluzione biologica, a interagire con i microrganismi che vengono a contatto con le diverse aree corporee. Il sistema immunitario, grazie all'intervento integrato di cellule e molecole, riesce a tenere sotto controllo gran parte di potenziali patogeni (virus, batteri, funghi, etc).

Molta sperimentazione nel settore immunoinfettivologico si è basata su studi effettuati in cellule del sangue, in genere somministrando per via parenterale molecole verso le quali si desiderava studiare una risposta "in vivo". Ma nella "vita reale" il primo impatto tra le specie avviene a livello delle mucose e sulla cute.

La cute, in particolare, non è un semplice strato di cellule meccanicamente disposte a delimitare il rischio di infezioni, ma nella pelle risiedono numerose cellule specializzate in grado di costruire una risposta immunitaria efficiente e, salvo determinante circostanze, anche efficace. In particolare il ruolo della *skin immunity* è importante per una corretta attivazione della stessa risposta immunitaria sistemica.

Egualemente critico è il ruolo delle mucose (MALT:mucosa-associated lymphoid tissue) che nei diversi distretti organici hanno sia il compito di una difesa "locale" sia quello di tollerare le molecole che devono essere assorbite per il nutrimento.

La risposta immunitaria "locale" ha grande significato biologico, studiata non solo per comprendere il comportamento del sistema immunitario ma anche per pratiche finalità terapeutiche (somministrazione di vaccini, terapia desensibilizzante etc.).

PREMESSA

Alexandre Michailovič Besredka è stato un importante ricercatore e fu assistente di Il'ja Il'ič Mečnikov (1845-1916) presso l'Istituto Pasteur. Dal 1905 al 1914 fu il responsabile del laboratorio presso l'Istituto Pasteur. Si occupò degli studi sull'immunità cellulare, che coinvolgono soprattutto le infezioni intestinali. Importanti le sue ricerche di immunologia, soprattutto riguardanti la fagocitosi.

Di particolare interesse le indagini sulla natura dell'anafilassi. E' ben noto il "metodo di Besredka", impiegato per evitare lo shock anafilattico.

E' interessante scoprire che il termine di "immunità locale" possa, almeno in prima approssimazione, essere attribuibile ai suoi lavori. In particolare Besredka aveva osservato che in alcuni casi la protezione per certe infezioni si realizzava preferenzialmente nella sede di infezione, solo con successivo coinvolgimento ematico.

Si ritiene utile allegare copia di un lavoro di commento agli studi di Besredka pubblicato su *Nature* il 24 febbraio 1924.

Local Immunity in Infectious Diseases.

THE usually accepted view that protection against pathogenic bacteria is due to the development of specific antibodies in the blood is disputed by Prof. Besredka of the Pasteur Institute. It is true that after recovery from any infection, or after inoculation with a vaccine consisting of the killed bacteria which cause this infection, the blood acquires properties which it did not possess before; for example, the power of clumping the bacteria or even killing or dissolving them. It was very natural to suppose that the development of these bodies in the blood is directly responsible for recovery from any infection or the failure of the particular organism to gain a footing in successfully vaccinated individuals. Prof. Besredka realised, however, that in certain cases a definite protection exists without the occurrence of such bodies in the blood, and he was led

NO. 2833, VOL. 113]

© 1924 Nature Publishing Group

to the belief that their appearance is a secondary and not a necessary sequel to a protection acquired by the special cells which the particular organism preferred.

In the case of anthrax, to which the guinea-pig is very susceptible indeed, Prof. Besredka has proved by ingenious experiments that inoculation of the killed *Bacillus anthracis* into the peritoneal cavity or tissues other than the skin, is not followed by the development of antibodies in the blood, and that no protection against subsequent inoculation of the skin with living organisms is obtained. If, however, the killed organisms are applied to the skin, or, in other words, if the skin is vaccinated, a definite immunity is acquired and the guinea-pigs, which previously would have contracted a virulent infection by the inoculation

FEBRUARY 16, 1924]

NATURE

243

of the skin with a very small dose of living bacilli, now are resistant to very large doses. This immunity is not associated with the appearance of antibodies in the blood. It is evident, therefore, that in order to obtain immunity against anthrax it is necessary to increase the resisting power of the special tissue, namely, the skin which the *Bacillus anthracis* favoured.

Prof. Besredka then turned his attention to other diseases, such as cholera, typhoid and dysentery, the organisms of which attack the lining cells of the intestine. If the same principle maintains in these diseases, then in order to produce an immunity it would be best to vaccinate the intestinal wall by bringing the vaccine of killed organisms in direct contact with it. Experiments on animals have shown that such an immunity can be obtained by administering the vaccines by the mouth instead of injecting them subcutaneously by the usually accepted method. Such an immunity, according to Prof. Besredka, is the direct result of the action of the vaccines on the intestinal cells, and not of their absorption into the blood.

Having obtained these results in animal experiments, attention was directed to human beings, and already certain data have been collected which can be interpreted as indicating that, during outbreaks of typhoid

and dysentery, those who come in contact with the sick can be protected by the ingestion of tablets of killed bacteria. Arrangements have been made by the Health Section of the League of Nations to carry out an investigation on a much larger scale in the case of outbreaks of cholera in Russia. Another application of this principle which is being investigated is the possibility of vaccinating the skin of human beings against staphylococci, the cause of boils and furuncles. In these cases the organisms develop exclusively in the skin, and already evidence is accumulating that protection and even cure can be obtained by applying vaccines to the skin in place of inoculating them subcutaneously according to the generally accepted procedure.

Prof. Besredka's views are undoubtedly revolutionary and, should they ultimately prove sound, are of the greatest practical importance. The inoculation of vaccines subcutaneously is followed by considerable local reaction and discomfort, and sometimes by actual illness, whereas their local applications to the skin or their oral administration give rise to practically no unpleasant symptoms. It is evident that it would be much easier to induce people to be vaccinated in these circumstances.

La risposta immunitaria è stata studiata, nel corso degli anni, utilizzando l'osservazione clinica e i dati sperimentali acquisiti *in vitro* e *in vivo*. In particolare, è opportuno ricordare che gran parte della sperimentazione si è svolta attraverso indagini su componenti del sangue e/o analizzando le strutture anatomiche raggiungibili per via parenterale.

Oggi guardiamo al sistema immunitario come un network integrato di cellule e molecole che interagiscono fra loro secondo adeguate modalità, in relazione al tipo di risposta necessaria per preservare l'equilibrio dell'organismo e alla sede anatomica.

E' pertanto opportuno, alla luce delle conoscenze acquisite, riconsiderare alcuni schemi di indagine (anche didattici), che possono talora impropriamente concentrarsi sulla conoscenza di singoli elementi (cellulari, molecolari) e non prendere in esame il *pool* realmente funzionante "sul campo".

Il sistema immunitario è molto di più che un'isolata "struttura" nel nostro organismo, con l'unico scopo primario di individuare agenti patogeni e distruggerli. Esso è configurato per interagire con i sistemi endocrino, nervoso, e in vari momenti del metabolismo corporeo.

In buona sostanza il suo ruolo è importante per regolare e conservare l'equilibrio omeostatico e lo stato di salute ⁽¹⁾.

Il sistema immunitario è anatomicamente e funzionalmente distribuito per proteggere il corpo da fattori esterni e interni in grado di danneggiare i vari tessuti. I fattori esterni sono i vari microrganismi (virus, batteri, funghi, parassiti uni e pluricellulari) e gli agenti chimico-fisici (per es. in grado di provocare mutazioni). I fattori interni possono derivare da cellule anomale (infettate o in involuzione neoplastica) o molecole alterate.

Da un punto di vista funzionale distinguiamo un'immunità innata (barriere anatomiche, varie molecole con funzione aspecifica, capaci di attaccare patogeni in forma indiscriminata) e un'immunità adattativa. Le cellule responsabili dell'immunità adattativa sono i linfociti: essi possiedono recettori di membrana specifici per riconoscere le sostanze estranee (antigeni), si attivano in modo selettivo sul bersaglio che è stato individuato dal recettore, si differenziano in cellule operative (per esempio producendo anticorpi) e in cloni di memoria (le cellule memoria sono responsabili della risposta immunitaria secondaria, a lungo termine, in grado di attivarsi se in un futuro possibile l'organismo viene a contatto con l'antigene che è stato originariamente riconosciuto dallo specifico recettore).

Le strategie attraverso le quali opera l'immunità specifica sono sostanzialmente due: l'**immunità umorale** (ovvero per via prevalentemente ematica) e l'**immunità cellulo-mediata**.

Nel primo caso a intervenire sono i linfociti B, che si attivano e producono anticorpi. Nel secondo caso ad agire sono i linfociti T che sintetizzano e liberano molecole infiammatorie e di regolazione (citochine). Un carattere fondamentale della risposta specifica è la *memoria*. Tutte le cellule coinvolte nella risposta immunitaria (sia innata che acquisita) sono prodotte nel midollo osseo.

E' noto che esistono varie sottopopolazioni di linfociti. I T linfociti (di origine timica) possono essere distinti, in prima istanza, in Th (helper), con funzioni regolatrici e CTL (Cytotoxic T lymphocyte),

in grado di eliminare cellule infettate da virus o con caratteristiche neoplastiche. I linfociti B, che completano la loro maturazione nel midollo osseo, dopo essersi attivati si trasformano in plasmacellule, sintetizzano anticorpi e li secernono nell'ambiente ematico.

In buona sostanza il sistema immunitario protegge dalle infezioni grazie all'azione di più livelli di crescente specificità.

Le barriere fisiche impediscono agli agenti patogeni, come batteri e virus, di entrare nell'organismo. Se un patogeno supera queste barriere, il sistema immunitario innato si attiva con una risposta immediata, non specifica [cioè senza riconoscimento selettivo dell'antigene].

La risposta adattativa, attivata dall'iniziale risposta innata, è *specifico* (cioè in grado di riconoscimento selettivo dell'antigene). La capacità di risposta adattativa, unitamente al suo "perfezionarsi" nel tempo, si giova della memoria immunitaria. In questo modo il sistema adattativo può rispondere con più efficacia e prontezza quando incontrerà di nuovo il patogeno.

Diverse barriere, sia meccaniche, chimiche o biologiche, proteggono gli organismi dalle infezioni. Ogni organismo vivente interagisce per definizione con l'ambiente nel quale si trova.

Quindi è impossibile un isolamento dall'ambiente, sarebbe oltretutto svantaggioso in senso evolutivo.

Nel corpo umano abbiamo varie "aperture" interagenti con il mondo esterno: l'apparato respiratorio, l'intestino, l'apparato uro-genitale.

L'involucro cutaneo rappresenta il più diretto fronte di contatto con microrganismi, elementi inquinanti, variazioni climatiche. Per proteggere dalle infezioni oltre alla struttura meccanica dei singoli distretti anatomici, esistono vere barriere chimiche.

Per esempio a livello cutaneo e nelle vie respiratorie troviamo peptidi antimicrobici (defensine), nella saliva si trovano il lisozima e la fosfolipasi A2, e altri antibatterici li troviamo nelle lacrime e nel latte materno. Anche le secrezioni vaginali costruiscono una sorta di barriera chimica quando, dopo la prima mestruazione, tendono a diventare leggermente acide.

Zinco e defensine sono inoltre descritte nello sperma. La stessa acidità gastrica è una forte difesa chimica.

Quando si descrivono le barriere mucocutanee è importante ricordare il ruolo della flora batterica residente. In prima approssimazione quando si parla di flora batterica si fa riferimento all'intestino. Ma altre zone del corpo sono colonizzate da numerose specie batteriche, assieme a virus, funghi e protozoi. Tra le mucose si ricordano la mucosa vaginale e quella del cavo orale, in associazione alla pelle, che contiene sulla sua superficie milioni di microrganismi appartenenti a diversi ceppi batterici: si calcola che un centimetro quadrato di cute possa contenerne non meno di 3×10^6 . (2) (3) (4) (5) (6)

La flora cutanea è l'insieme dei microrganismi presenti sulla cute (microbiota cutaneo, da distinguere per precisione terminologica da microbioma, insieme del patrimonio genetico). Sulla cute troviamo una flora residente (che permane per lungo tempo) e una flora temporanea.

La flora residente include i batteri commensali che sono in grado di svolgere un'azione protettiva verso componenti esterni potenzialmente nocivi. In generale i batteri commensali includono lo stafilococco dell'epidermide, alcuni difteroidi anaerobi, e altri ancora.

Molte specie possono costituire la flora temporanea. Possono restare a contatto con la pelle per un tempo limitato ma, anche in funzione delle difese immunitarie dell'ospite, sono in grado di causare patologie di varia gravità.

Spostandoci nell'apparato digerente troviamo la così detta *flora intestinale*. Il termine è usato comunemente, ma un po' impreciso. Include in pratica tutti i batteri presenti (per completezza, non solo quelli intestinali, ma il complesso dei microrganismi distribuiti lungo l'intero apparato digerente). In generale si può considerare il microbiota dell'uomo come un valido esempio di collaborazione fra diversi organismi, con reciproco vantaggio (commensalismo).

Il tratto gastro-intestinale entra costantemente in gioco nella risposta immunitaria "locale", dovendo

espletare un duplice compito: contenere il danno dei potenziali patogeni e mantenere una necessaria tolleranza nei confronti delle varie sostanze antigeniche non dannose e/o gli alimenti.

Per un corretto funzionamento nella mucosa intestinale troviamo componenti della risposta innata e di quella adattativa.

Il GALT (Gut Associate Lymphoid Tissue) include cellule immunocompetenti nell'epitelio intestinale e nella lamina propria e alcune strutture linfatiche secondarie come i linfonodi mesenterici, le placche del Peyer del piccolo intestino e isolati follicoli linfatici.

Il sistema immunitario intestinale, dovendo svolgere differenti funzioni (difensive e di tolleranza) utilizza pertanto meccanismi *ad hoc* che si differenziano, in parte, da quelli propri della risposta immunitaria sistemica. Infatti se l'equilibrio dell'immunità intestinale si altera possono derivarne processi infiammatori cronici e può insorgere una risposta allergica agli alimenti. (7) (8) (9) (10)

La presenza di superfici mucose non riguarda unicamente l'apparato digerente, ma si amplia nell'apparato respiratorio e le vie uro-genitali, sulla cornea, nell'orecchio interno e nei dotti delle ghiandole esocrine. In queste sedi, oltre alle componenti chemo-meccaniche, si collocano gli elementi della risposta immunitaria innata e di quella sistemica. Si calcola che nell'uomo adulto sano l'immunità locale contribuisca al *pool* cellulare per non meno dell'80% delle componenti.

Si è pertanto introdotto il termine di MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) che ha tre compiti:

1. protezione delle membrane mucose;
2. prevenire l'inclusione (*uptake*) di molecole antigeniche non degradate e di proteine presenti negli alimenti o veicolate per via aerea;
3. prevenire il manifestarsi di risposte pericolose dell'immunità sistemica se gli antigeni "a rischio" penetrano all'interno dell'organismo.

Proprio in virtù del ruolo anatomico-funzionale la risposta MALT assume caratteristiche di intervento

fortemente correlate all'ambiente.

Infatti se l'immunità sistemica si espleta in un contesto "sterile" e di solito con notevole intensità, il MALT ha un duplice compito: regolare la risposta effettrice contro i patogeni ed evitare danni locali coinvolgenti le cellule che debbono essere salvaguardate. Per questo motivo, in parte, il MALT è un sistema compartimentalizzato ("immunità locale") con una funzione indipendente/svincolata dalla risposta sistemica.

SKIN IMMUNE SYSTEM

Gli studi sulla struttura e funzione della cute hanno dimostrato che il suo ruolo è strettamente correlato alla risposta immunitaria.

La proprietà fondamentale della cute non è pertanto solo quella di barriera, di blocco/contenimento "passivo" verso agenti patogeni, ma si associa a componenti della risposta innata e adattativa inclusi nella stessa struttura anatomica. Quando si verifica una lesione con infezione, la risposta adattativa viene innescata dalle cellule di Langerhans (cellule dendritiche) presenti nell'epidermide.

Esse catturano, "processano" l'antigene e lo presentano ai linfociti T dei linfonodi prossimali. I linfociti T esprimono un particolare antigene (CLA, Cutaneous Lymphocyte Antigen). Si dirigono verso l'epidermide dove poi risiedono come cellule T di memoria. Dopo l'attivazione si osserva la vera risposta immunitaria. Per inquadrare in modo corretto e leggere la dinamica della risposta immunitaria cutanea è necessario avere dapprima il quadro anatomico della struttura della pelle.

La cute ⁽¹¹⁾ è costituita da due componenti: **epidermide e derma**.

L'epidermide si compone in ogni sede corporea di quattro strati: basale, spinoso, granuloso e corneo. A livello palmo-plantare è possibile riconoscere un quinto strato, lo strato lucido, situato tra quello granuloso e quello corneo. Lo strato basale è il più profondo. In questo strato è possibile osservare due gruppi distinti di *cheratinociti*: il gruppo delle cellule staminali (circa il 5 % dei cheratinociti basali) e quello delle cellule in moltiplicazione transitoria.

Solo le prime, localizzate in profondità nei solchi epidermici, possono dividersi un numero quasi illimitato di volte; le altre, invece, vanno incontro a differenziazione dopo alcune divisioni mitotiche. Lo strato spinoso si trova al di sopra di quello basale.

È così chiamato per la possibilità di evidenziare in microscopia ottica le giunzioni intercellulari presenti tra i cheratinociti. Lo strato granuloso è costituito da 2-3 file di cellule, piuttosto appiattite. I granuli sono costituiti dalla cheratoialina, componente proteica estremamente importante per la funzione di barriera della cute. Lo strato corneo è il più superficiale ed è formato da cellule con morfologia piatta. Si tratta di cellule ormai non più vitali e senza desmosomi.

L'assenza di nucleo costituisce l'aspetto peculiare di queste cellule, dette anche corneociti. Essi, non più vitali e privi di desmosomi, sono di volta in volta sostituiti da cellule che, partendo dallo strato basale, in circa 4 settimane maturano e raggiungono lo strato corneo. Lo strato lucido, infine, localizzato solamente a livello palmo-plantare tra lo strato granuloso e quello corneo, è costituito da 1-2 file di cellule piatte, senza nucleo.

Al di sotto dell'epidermide si trova il derma, suddiviso in due parti: derma papillare e derma reticolare. Il derma papillare è così denominato perché presenta un'alternanza di papille dermiche e creste epidermiche; il derma reticolare costituisce la struttura portante del derma e si trova tra il plesso vascolare superficiale e il tessuto sottocutaneo.

Nell'epidermide i cheratinociti sono circa il 90% delle cellule.

Hanno un ruolo importante nell'innescare la risposta immunitaria. Infatti, sono in grado di esprimere una serie di molecole (Toll-like receptors, Nod-like receptors) che riconoscono componenti di organismi patogeni. Inoltre, producono numerose chemochine e citochine.

I melanociti sono cellule di derivazione neuroectodermica localizzati a livello dello strato basale dell'epidermide.

La funzione fondamentale dei melanociti è quella di produrre pigmento melanico, che viene incluso nei melanosomi.

Anche i melanociti, inoltre, sono in grado di presentare l'antigene e producono un neuropeptide dalle molteplici funzioni, denominato α -melanocyte stimulating hormone. Questa molecola solo è in grado di espletare effetti immunomodulanti e immunosoppressivi.

Prevalentemente nello strato spinoso dell'epidermide si trovano le **cellule di Langerhans**. Sono circa il 2-3% delle cellule epidermiche. Hanno un esclusivo antigene di superficie (langherina) e si differenziano dalle altre cellule dendritiche della cute.

Si ammette l'esistenza di due differenti popolazioni di cellule di Langerhans: la prima, numericamente più consistente, di derivazione midollare; la seconda, invece, costituita da cellule CD14+ residenti nel derma, che acquisiscono il fenotipo di cellula di Langerhans sotto lo stimolo del TGF- β . Un altro elemento che rende uniche queste cellule è il granulo di Birbeck, evidenziabile a livello del citoplasma con la microscopia elettronica.

Le cellule di Langerhans sono ben note per essere cellule presentanti "professionali" e hanno una capacità maggiore rispetto alle altre cellule dendritiche di presentare l'antigene alle cellule linfocitarie T CD8+. Le cellule di Langerhans sono anche in grado di indurre la differenziazione di linfociti T citotossici altamente specifici per le cellule neoplastiche maligne.

Le cellule di Merkel sono cellule di tipo neuro-endocrino e si localizzano poco al di sopra della membrana basale dell'epidermide.

I linfociti cutanei sono linfociti T di memoria (*memory*), distribuiti nell'epidermide (prevalentemente CD8+) e nel derma (per lo più CD4+).

Il loro numero è abbastanza elevato. Il 8 - 10 % di questi sono linfociti T di tipo regolatorio. Si ritiene che siano proprio i linfociti T cutanei (e non quelli che derivano dal circolo periferico) a svolgere un ruolo determinante contro gli agenti patogeni esterni).

Nel derma i fibroblasti rappresentano la cellula tipica per eccellenza. Producono diverse sostanze, tra le quali il TGF- β , che promuove la sintesi del collagene e stimola i cheratinociti a produrre diversi componenti della membrana basale.

I mastociti, localizzati principalmente intorno ai vasi, hanno funzione di cellule secretive altamente specializzate. I loro granuli contengono istamina, e alcune citochine.

Tra queste, sono da ricordare l'IL-4, in grado di modulare la differenziazione dei linfociti T, l'IL-1 e il TNF- α , in grado di attivare le cellule endoteliali. Inoltre, in caso di attivazione, producono un numero estremamente elevato di molecole, tra le quali ricordiamo l'IL-8 (attivazione e reclutamento dei neutrofilii), l'IL-3 e l'IL-5, coinvolte entrambe nell'attivazione e nel reclutamento dei leucociti eosinofili.

I **dendrociti dermici** "residenti" sono altre cellule del sistema immunitario cutaneo. Se ne possono riconoscere due tipi, distinti in base alla presenza o all'assenza del CD14.

Le cellule CD14- sono considerate immature, in grado di determinare solo moderate risposte immunitarie mediate dai linfociti T; quelle CD14+ sono, invece, ritenute estremamente importanti nella regolazione dell'immunità umorale. Se attivate, rilasciano IL-6 e IL-12, stimolano le cellule B naïve attivate a secernere grandi quantità di IgM.

La cute è dotata di una fitta rete di vasi che nel derma reticolare formano il plesso orizzontale. Da questo si dipartono verso l'alto diramazioni che raggiungono la giunzione dermo-epidermica, formando il plesso vascolare sub-papillare. Le sue diramazioni raggiungono le papille dermiche, irrorate da capillari di tipo arterioso.

Al di sotto del derma si colloca l'ipoderma, caratterizzato da tessuto lasso areolare, tessuto adiposo. Vi ritroviamo vasi sanguigni e terminazioni nervose. Questo strato connette la cute ai tessuti sottostanti ⁽¹¹⁾.

ASPETTI FUNZIONALI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA CUTANEA

Per comprendere con buona cognizione di causa il complesso delle azioni svolte dalla cute nei diversi strati dobbiamo considerare l'organo "cute" come un network di costituenti che interagiscono continuamente fra loro.

Esistono numerose strategie messe in atto, alcune sono implicite nell'anatomia strutturale (costrutto fisico, elementi chimici, barriere microbiologiche), altre sono derivate dall'interazione delle cellule immunitarie, cruciali sia per finalità strettamente difensive sia per la stessa omeostasi della pelle.

A conferma di questo importante ruolo, il pool delle cellule immunocompetenti presenti nei diversi strati della cute, svolge anche una funzione riparativa utilizzabile *in situ* per la ricostituzione cellulare in caso di una lesione con breccia e distruzione di tessuto. Se il network non funziona bene una ferita può tardare a guarire e la stessa ricostituzione del tessuto può essere incompleta o parziale.

Alcuni peptidi con funzione antimicrobica e alcuni lipidi formano un complesso di biomolecole che svolgono una diretta funzione antibatterica. Sulla cute della specie umana sono state studiate le catalicidine (prodotte da un gran numero di cellule) e le così dette defensine. Alcuni peptidi oltre a una vera azione terapeutica sembrano in grado di modulare la risposta immunitaria, per esempio inducendo differenziazione di cellule dendritiche, agendo sulla produzione di citochine e modulando l'espressione di molecole co-stimolatorie (per es. CD86).

Lipidi come le sfingomieline, i glucosilceramidi e i fosfolipidi, rapidamente trasformati in sfingosine e di-idrosfingosine, sono in grado di svolgere una vera azione antibatterica verso lo *Staphylococcus aureus*, lo *Streptococcus pyogenes*, il *Micrococcus leutus*, e il *Propionibacterium acnes*.

L'insieme dei componenti la barriera chimica, originariamente definiti AMP per antimicrobial peptides/proteins (AMPs), hanno stimolato

numerosi studi: infatti queste molecole sono secrete da cheratinociti, sebociti, fagociti, linfociti T, mastociti e svolgono un'azione ad ampio spettro verso batteri, virus, parassiti vari, funghi, giocando un ruolo non secondario nell'attività della risposta immunitaria innata e adattativa.

Le conoscenze sono a tal punto evolute che anche per le iniziali in lingua inglese è stato proposto il termine HDP (Host Defense Peptide). Si usa quindi il termine AMP/HDP che include varie molecole come le defensine, le catalicidine, le proteine S100, le ribonucleasi e altre. In alcune ricerche si è inoltre osservato come AMP/HDP, oltre a svolgere un ruolo protettivo, possono essere implicate in alcune patologie (psoriasi, dermatite atopica, acne vulgaris, e anche forme di sclerosi sistemica e lupus eritematosus sistemico).

Per rendere difficile la vita ai potenziali patogeni cutanei è importante il valore del pH sulla pelle.

Il pH si aggira tra 5,5 e 5,9. Allo scopo può essere utile ricordare come la netta differenza tra pH cutaneo ed ematico (circa 7,4) sia un ulteriore strumento di difesa se una lesione cutanea consente ai microrganismo di raggiungere il torrente circolatorio. D'altro canto il pH cutaneo favorisce la presenza di batteri commensali (tipicamente lo *Staphylococcus epidermidis*) con lo scopo di prevenire lo stabilirsi di patogeni a rischio (come per esempio, nel caso dello *Staphylococcus aureus*).

Quando il gioco si fa duro...

La definizione Skin Immune System (SIS) è quanto mai opportuna per dare forza al concetto di sistema. Per comprendere le singole interazioni cellulari si deve considerare sia il complesso della flora batterica sulla cute sia il pool delle cellule coinvolte. Dopo un'infezione l'immunità adattativa viene indotta dalle cellule di Langerhans e altre cellule dendritiche. Queste cellule catturano, processano e presentano l'antigene ai linfociti T nel sistema linfatico locale. I linfociti si spostano verso l'epidermide (prevalentemente in forma *memory*).

Ma i sistemi di sorveglianza non si limitano al ruolo dei linfociti T. Infatti l'azione di controllo sulla cute nasce da vari livelli di integrazione di cellule e molecole. In questo scenario si attivano,

come protagonisti i cheratinociti, le stesse cellule di Langerhans, le cellule dendritiche cutanee, i mastociti, i linfociti a localizzazione cutanea e le cellule dell'endotelio. Il teatro delle interazioni è il territorio dell'epidermide (strato basale, strato spinoso, strato granuloso, strato corneo) e quello del derma.

Le cellule specializzate presenti nell'epidermide includono le cellule di Langerhans, come abbiamo già visto. Linfociti TCD8+ (ad azione citotossica) si localizzano nello strato basale e in quello spinoso. Nel derma (ricco di collagene, fibre elastiche e reticolari) si riconoscono altre cellule dendritiche, tra le quali il sottotipo delle DC dermiche e le pDC (plasmocitoidi). Nell'insieme di cellule immunocompetenti troviamo i Thelper [Th1; Th2], i linfociti Th17, le cellule $T\gamma\delta$ e le iNKT (invariant NKT). Ad arricchire lo scenario sono identificabili altre componenti come i macrofagi, i mastociti e i fibroblasti.

Le cellule della risposta immunitaria residenti nella cute espletano funzioni di controllo e sia quelle mieloidi che i subset linfocidi si trovano in una sorta di *steady state*.

In buona sostanza alcune delle cellule residenti, identificato l'antigene, migrano nei linfonodi con lo scopo di indurre una tolleranza periferica o di iniziare una efficace reazione.

Quindi se una lesione altera il continuum anatomico le cellule immunocompetenti della cute e quelle che derivano dal sangue per infiltrazione periferica costruiscono un complesso *network* con lo scopo di contenere l'aggressore e i danni provocati e contemporaneamente stabilendo le condizioni anatomo-funzionale per il ripristino dello stato originario di integrità.

ECOSISTEMA CUTANEO ED OMEOSTASI

La presenza di microrganismi sulla cute ha un'importante ruolo di regolazione e contrasto, coinvolgendo le specie batteriche residenti, le cellule epiteliali e la risposta immunitaria.

Per la costituzione di un ecosistema "operativo" si deve ricordare che durante la vita fetale l'organismo non possiede una vera e propria flora batterica, perché la placenta impedisce il passaggio della stragrande maggioranza dei microrganismi.

Dopo il parto la situazione muta: il neonato viene a contatto con il tratto urogenitale della madre. In poco tempo, già nelle ore e nei giorni immediatamente successivi alla nascita, i microrganismi dell'ambiente e presenti nelle persone che accudiscono il neonato trasferiscono la propria flora batterica.

Gradualmente i germi si organizzano e danno origine al pool delle componenti che formano l'ecosistema. I batteri presenti sulla pelle utilizzano i nutrienti che fornisce la cute stessa e formano uno strato di protezione che limita e/o impedisce lo sviluppo di altri microrganismi, anche in funzione di potenziali aggressione di patogeni.

D'altro canto batteri di solito non dannosi possono acquisire un potenziale di rischio se continuano a moltiplicarsi in modo eccessivo o si spostano verso altre aree corporee. La flora batterica cutanea è rappresentata dai batteri aerobi (che necessitano di ossigeno) e anaerobi.

Già nel 2008 il NIH (National Institutes of Health) ha proposto un "Integrated Human Microbiome Project" per caratterizzare la diversità microbica di cinque siti caratteristici del corpo (cute, naso, cavità orale, intestino e vagina).

L'approccio, che ha utilizzato nuove metodiche per identificare il genoma, ha consentito di definire quattro Phyla [*Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidites* e *Proteobacteria*]. In genere si tratta di flora microbica residente e stabile⁽¹²⁾.

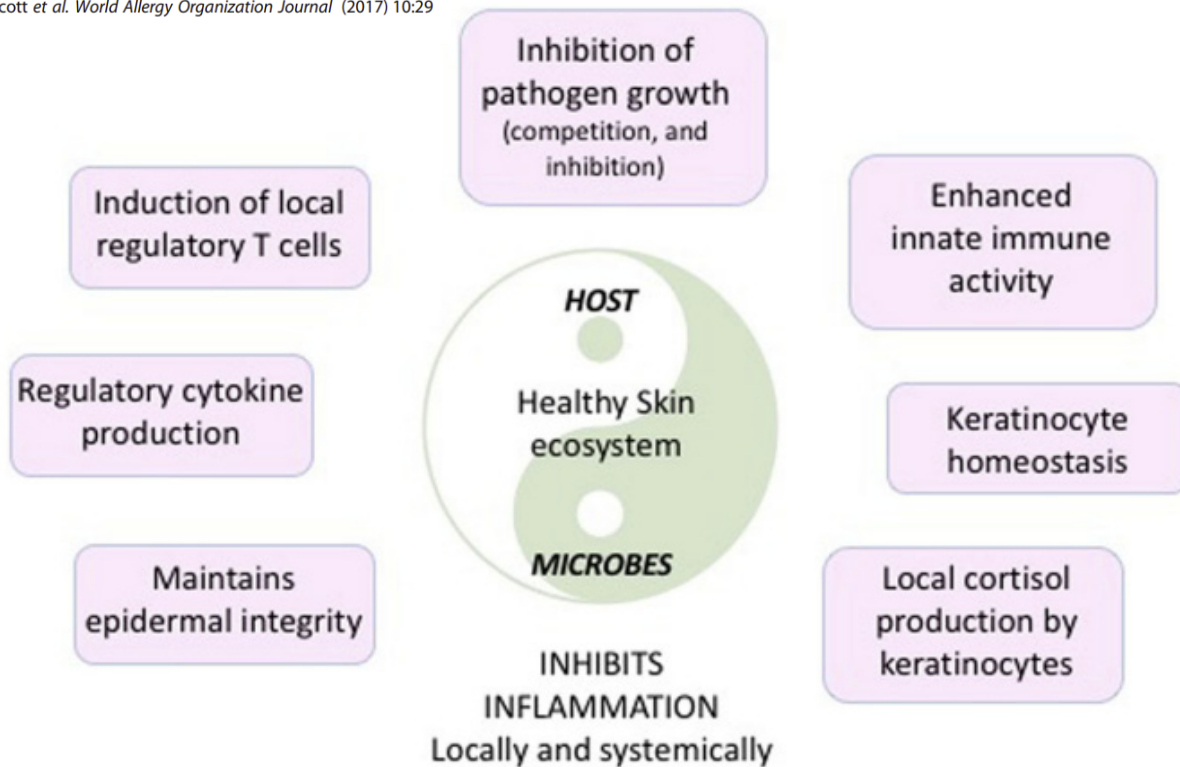


Fig. 1 The interdependent mutualistic relationship between commensal microbes and the host maintains tissue homeostasis, inhibiting local inflammation. Regulatory responses generated in the skin also have systemic immunomodulatory effects

ASPETTI FUNZIONALI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA DELLE MUCOSE

Le mucose, disposte anatomicamente al confine tra ambiente esterno e organismo, sono protette da tessuto linfatico diffuso od organizzato (follicoli linfatici delle tonsille, apparato respiratorio e digerente).

Si usa l'acronimo MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) per descrivere in generale la distribuzione del tessuto linfatico associato alle mucose. Un particolare aspetto della risposta immunitaria mucosale consiste nella sua relativa autonomia rispetto alla reazione sistemica.

Nell'apparato digerente si possono descrivere noduli linfatici nella lamina propria e nella sottomucosa.

Inoltre esistono alcune formazioni specializzate (placche del Peyer) che costituiscono un vero e proprio filtro per il controllo degli antigeni che attraversano la barriera mucosale.

Le placche del Peyer si trovano nella lamina propria del tenue, al confine con la sottomucosa, e presentano nel loro aggregato cellulare macrofagi, linfociti T e B, plasmacellule; talora è addirittura possibile riconoscere una zona follicolare (B linfociti) e una parafollicolare con T e APC (Antigen Presenting Cell). D'altro canto la stessa risposta umorale si giova di particolari molecole (IgA) prodotte dai linfociti B situati in prossimità delle mucose.

Le IgA possono resistere all'azione litica delle secrezioni grazie a una molecola-scudo, chiamata SC (Secretory Component), che esse acquisiscono quando si riversano nel lume dopo l'attraversamento delle cellule parietali.

Le IgA sono stimulate da esposizioni frequenti o prolungate di antigeni. Esse probabilmente, assieme ad alcune sottopopolazioni linfocitarie T, entrano nel meccanismo di tolleranza per determinati antigeni.

Un'altra sede anatomica nella quale avviene l'interazione tra mondo esterno e organismo è l'apparato respiratorio e, in particolare, il polmone.

La struttura “funzionale” del polmone è l'alveolo. La sottile parete alveolare che permette gli scambi gassosi per diffusione è formata da epitelio pavimentoso semplice costituito da cellule alveolari, cellule ghiandolari che secernono il liquido alveolare che mantiene umida la superficie di contatto fra cellule e aria e contiene il surfactante, una miscela di fosfolipidi e lipoproteine che riduce la tendenza degli alveoli a collassare e i macrofagi alveolari, fagociti che rimuovono dallo spazio alveolare polveri sottili e detriti. Intorno agli alveoli vi sono sottilissimi capillari sanguigni, che si immergono in parte nell'alveolo e trasportano anidride carbonica.

All'interno dell'alveolo il sangue è separato dall'aria inspirata da un sottile strato di endotelio; le cellule che formano questa sottilissima membrana consentono al sangue di ossigenarsi.

Analizzando nel dettaglio l'epitelio alveolare troviamo macrofagi e due particolari tipi di cellule (pneumociti di I e II tipo). I macrofagi alveolari possono trovarsi sia nei setti interalveolari sia nell'epitelio, sia nel lume dell'alveolo stesso. Fagocitano particelle carboniose del pulviscolo atmosferico che arriva negli alveoli con l'aria inspirata e lo depositano nei setti interlobulari. L'equilibrio omeostatico del polmone dipende dal ruolo delle membrane e dal reticolo di interazioni che riguardano le cellule “residenti”.

Il ruolo di queste cellule è importante per la tolleranza immunitaria (verso componenti non pericolose) e nel riconoscimento dei potenziali patogeni.

Una funzione non secondaria è svolta dal microbiota che si colloca al centro di questo punto critico: stabilizzare l'equilibrio fra tolleranza e processo infiammatorio. I macrofagi che risiedono nel lume delle vie aeree possono identificare stimoli esterni grazie a vari recettori di superficie. A seconda del tipo di recettore, si potrà avere una risposta regolatoria positiva o negativa.

Gran parte di queste risposte è condizionata dai microrganismi residente in situ.

I macrofagi residenti nel lume delle vie aeree (definiti anche AM, airway macrophages) sono cellule a lunga vita che derivano da progenitori embrionali

in grado di colonizzare le vie aeree subito dopo la nascita e in grado di rinnovarsi. In corso di un processo infiammatorio cellule provenienti dal midollo osseo colonizzano il polmone.

Il risultato finale deriva da un insieme di relazioni che coinvolgono tessuti, microrganismi e derivati del metabolismo. Anche la risposta adattativa viene costitutivamente interessata ed presente nel controllo dei meccanismi messi in atto per mantenere l'equilibrio tra difesa e tolleranza.

Un esempio “critico” sull'importanza della risposta immunitaria locale nel polmone lo fornisce quanto abbiamo osservato nell'infezione da SARS-CoV-2.

Ripercorrendo la patogenesi vediamo che il virus, avvenuto il contagio, si lega agli pneumociti di tipo II e comincia a interferire con la produzione del surfactante. Per questo, mentre gli alveoli iniziano a collassare, SARS-CoV-2, attraverso l'adesione con il recettore ACE2 presente sugli alveoli, entra nelle cellule. All'interno delle cellule vengono prodotti nuovi virioni. I macrofagi alveolari producono le citochine IL-6, IL-8, TNF- α .

Il progressivo danno alveolare può causare, in ambito clinico, una grave insufficienza respiratoria. Successivamente vengono liberate altre citochine (IL-8, TNF, IL-6) che contribuiscono ad una ulteriore invasione da parte dei macrofagi e dei neutrofili. I neutrofili causano a loro volta un progressivo danno strutturale che facilita l'accumulo di liquidi e la genesi dell'edema polmonare. Si genera una sorta di feed-back positivo che, amplificando l'infiammazione, causa un aggravamento che può evolvere con exitus.

SARS-CoV-2 possiede una maggiore affinità di legame con l'ACE2 rispetto a quella di SARS-CoV, fattore che potrebbe spiegare, almeno in parte, la maggiore trasmissibilità di SARS-CoV-2. L'attivazione, inoltre, della risposta del sistema immunitario innato viene alterata dallo stesso SARS-CoV-2, che inibisce l'attività degli interferoni di tipo I (INF- α/β) e promuove la produzione di una serie di citochine pro-infiammatorie.

Nei pazienti con COVID-19, livelli sierici più elevati di IL-6 sembrano correlati ai livelli di fibrinogeno e ad una prognosi peggiore ^{(13) (14) (15) (16) (17)}.

La **bocca** rappresenta per la sua struttura anatomica un'area di transito che coinvolge sia l'apparato digerente sia quello respiratorio.

Il suo complesso anatomico funzionale, strettamente correlato alle vie aree nasali, è un importante crocevia per la risposta immunitaria, sia ad espressione "locale" sia in ambito sistemico ⁽¹⁸⁾.

VACCINARSI AL "FRONTE PER PREVENIRE L'INVASIONE"

La risposta immunitaria delle mucose consente un buon equilibrio omeostatico a livello dei confini anatomici tra organismo e ambiente. In condizioni di buona salute, per esempio, a livello polmonare i meccanismi di controllo distinguono fra patogeni pericolosi e altri microrganismi. Egualmente si può affermare per quanto accade a livello intestinale e cutaneo.

D'altro canto, è sul fronte del rapporto ambiente/organismo che avvengono gli scontri strategici, prima del coinvolgimento partenterale. Prendiamo, per esempio nel caso della cute, le modalità di vaccinazione che si potrebbero utilizzare per SARS-CoV-2. Lo schema classico prevede una somministrazione intramuscolare, ma è verosimile che utilizzando la risposta immunitaria cutanea una minore quantità di vaccino sarebbe egualmente efficiente.

Sappiamo che vaccinare per via cutanea non è concettualmente una rivoluzione. Sistemi di questo tipo sono noti per rabbia, febbre gialla e altre malattie. La cute è ricca di cellule dendritiche in grado di presentare l'antigene e di rendere efficace l'informazione per l'organismo.

Si tratta di giocare bene la dislocazione anatomica delle prime linee di difesa, tutt'altro che sguarnite e prive di adeguata capacità di reazione. Per la distribuzione delle mucose si può fare un'analogia considerazione: a livello polmonare e nell'intestino meccanismi di "homing" locale sono un utile strumento in grado di fornire una risposta immunitaria efficiente. Nel preparare un vaccino anti SARS-CoV-2 da somministrare a livello mucosale sono già stati presi in esame esperienze acquisite su SARS-CoV-1 e MERS-CoV-2 ⁽¹⁹⁾.

CRESCITA NEOPLASTICA E CUTE

Le forme di tumore cutaneo più frequenti hanno origine dai cheratinociti e si distinguono in basali e carcinomi squamosi: i non-melanoma skin cancer (NMSC).

Carcinomi spinocellulari e basocellulari rappresentano la oltre il 99 per cento dei tumori della pelle non melanomi, ma sono note altre rare tipologie di tumore cutaneo come per esempio il carcinoma a cellule di Merkel, il sarcoma di Kaposi e il linfoma cutaneo.

Sia in NMSC sia nel caso dei melanoma sempre maggiore interesse si è concentrato sul ruolo della risposta immunitaria durante la patogenesi e la progressione di malattia. L'approccio concettuale si basa sul significato di immunosorveglianza e di immunoediting.

Con il termine *immunoediting* si intende un rimodellamento delle caratteristiche antigeniche delle cellule neoplastiche tumore da parte del sistema immunitario.

Si distinguono tre fasi nell'interazione tra tumore e risposta immunitaria:

- 1) eliminazione di cloni fortemente immunogenici [vera immunosorveglianza];
- 2) fase di equilibrio durante la quale il sistema immunitario seleziona varianti tumorali per rendere più efficace l'azione di contenimento;
- 3) fase di escape attraverso la quale i cloni del tumore si espandono e non sono più controllati dalla risposta immunitaria.

Il melanoma è stato studiato da lungo tempo proprio in relazione al particolare tipo di crescita immunogenica che lo caratterizza e al complesso di relazione tra cellule neoplastiche e microambiente che le circonda. Cellule NK, cellule dendritiche, T e B linfociti agiscono inizialmente a eliminare le cellule tumorali con varie sequenze di interazioni. L'equilibrio che si instaura non è una fase realmente quiescente, ma si basa sul controllo delle varianti emergenti, operazione nella quale i linfociti svolgono una funzione critica.

Nel melanoma

l'interazione cellulare basata sul modello di editing è una delle dimostrazioni più evidenti, anche in tumore cutaneo, sul ruolo dell'immunosorveglianza nel controllo della crescita neoplastica.

Il tempo dell'eliminazione include eventi sequenziali che svolgono all'inizio un'azione citotossica anti-melanoma (NK, cellule dendritiche, linfociti B e T, afferenti nel microambiente tumorale o dalla periferia).

Segue poi un tempo più lungo durante il quale le cellule tumorali vengono costantemente sopresse e, in particolare, si osserva la selezione di varianti che esprimono nuove forme di immunogenicità. In pratica la quiescenza è tempo variabile nel contesto attacco/difesa che poi evolve con la produzione di assetti neoplastici non più controllabili ⁽²⁰⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Varadé L, Susana Magadán S, González-Fernández A review article - *Human immunology and immunotherapy: main achievements and challenges* (2021) 18:805–828.
2. Baviera G, Capra L, Cipriani F et al. *Ecosistema microbico nella cute sana e nell'eczema* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2014; 1: 2 - 7.
3. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. - *The NIH human microbiome project*. *Genome Res* 2009;19:2317-23.
4. Naik S - *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals*. *Science* 2012;337:1115.
5. Matejuk A - *Skin Immunity Arch. Immunol. Ther. Exp.* DOI 10.1007/s00005-017-0477-3. Published on line 16 june 2017.
6. Nguyen AV, Soulika AM Review *The Dynamics of the Skin's Immune System Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20.: 1811 – 1814.
7. Mayer L. *Mucosal immunity*. *Immunol Rev* 2005; 206:5-9 .
8. Mowat AM. *Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens*. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331 – 341 .
9. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. *Modulation of immune development and function by intestinal microbiota*. *Trends Immunol* 2014; 35:507–17.
10. Hill DA, Artis D. *Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis*. *Annu Rev Immunol* ; 2010; 28: 623–667.
11. Didona D – *La cute nel sistema immunitario- cap 1 pp 2 -14, in Immunodermatologia (a cura di B. Didona, D. Didona e G. Luzi) - ed Aracne, 2020 – Roma .*
12. Prescott, S L., Larcombe, D-L., Logan, A C., West, C., Burks, W. et al. (2017) *The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming*. *World Allergy Organization Journal*, 10: 29 <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>.
13. Dominik Hartla D, Tirouvanziame R, Lavala JC et al. *Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine J Innate Immun* 2018;10:487–501.
14. World Health Organization. *COVID-19 Clinical management*. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1 2.
15. AIPO. *Approccio pragmatico alla diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2 [COVID-19]* AIPO Ricerche Ed. – Milano. Versione del 29 Aprile 2020.
16. Ballou M, Haga CL. *Why Do Some People Develop Serious COVID-19 Disease After Infection, While Others Only Exhibit Mild Symptoms?* *J Allergy ClinImmunolPract* 2021;9:1442-8.
17. Poland GA et al. *SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates*. *Lancet*. 2020 Nov 14; 396 (10262):1595-1606 .
18. Valentich MA, Analis T, Marcelo Serra H *Current Immunology Reviews*, 2011, 7, 000-000 1 1573-3955/11 *Current Immunology Reviews*, 2011, 7, 000-000 1 1573-3955/11 Bentham Science Publishers Ltd.
19. W. Russell M , Moldoveanu Z , Ogra PL and Mestecky J *Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection Front. Immunol.*, 30 November 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611337>.
20. Passarelli A, Mannavola F, et al. - *Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape*. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 62), pp: 106132-106142.

Parole chiave:

Dispositivi di Protezione Individuali,
DPI, Maschera Chirurgica,
Respiratore, Efficienza di Filtrazione,
Droplets, Aerosol, COVID-19

¹ Dottorando di Ricerca Facoltà di Scienze e Tecnologie Applicate - Università degli Studi Guglielmo Marconi

² Prof. Ing. Preside Facoltà di Scienze e Tecnologie Applicate - Università degli Studi Guglielmo Marconi

³ Prof. Dipartimento di Scienze Ingegneristiche - Università degli Studi Guglielmo Marconi

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non avere ricevuto nessun finanziamento per il presente studio.

▲ *Giuseppe Candido*¹, *Paolo Citti*², *Riccardo Tartaglia*³

VALUTAZIONE DEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALI (DPI) DELLE VIE RESPIRATORIE: RASSEGNA DELLA LETTERATURA

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

La pandemia è ancora in corso e sono comparse varianti a maggior grado di diffusibilità.

L'adozione di dispositivi di protezione individuali (DPI) delle vie respiratorie è ancora una misura fondamentale per la prevenzione della malattia.

OBIETTIVI

Scopo della presente rassegna è stato un aggiornamento degli studi sull'efficacia dei DPI delle vie respiratorie in relazione a SARS-CoV-2.

METODI

Questa revisione sistematica è stata effettuata in conformità con le linee guida PRISMA.

È stata eseguita una ricerca nella letteratura elettronica nel database MEDLINE tramite PubMed, sulla base dell'ordine cronologico delle pubblicazioni (free full text), successive a dicembre 2019 fino a settembre 2021, selezionando revisioni e revisioni sistematiche in lingua inglese.

RISULTATI

Su un totale di 609 revisioni identificate sono stati considerati gli studi che valutavano l'esposizione a COVID-19, le caratteristiche tecniche ed il processo decisionale per la selezione di maschere chirurgiche e respiratori.

Prove di laboratorio confermano che nella prevenzione dell'infezione influenzale le maschere chirurgiche funzionano in maniera simile ai respiratori N95, per le malattie simil-influenzali e le malattie respiratorie cliniche sono preferiti i respiratori N95.

Non vi sono prove chiare per affermare che i respiratori N95 siano più efficaci delle maschere chirurgiche soprattutto durante le cure di routine dei pazienti COVID-19; anche se nelle procedure di rischio moderato ed alto, di esposizione a SARS-CoV-2, si ha una maggiore protezione attraverso l'uso di respiratori N95 o FFP2.

CONCLUSIONI

Allo stato attuale è ulteriormente da sviluppare la ricerca per descrivere l'efficacia dei DPI delle vie respiratorie attraverso studi di laboratorio che utilizzano come test virus di SARS-CoV-2.

La maggior parte degli studi clinici randomizzati su maschere chirurgiche e respiratori si basano sul criterio delle dimensioni del virus e utilizzano o testano endpoint clinici per l'infezione da virus dell'influenza.

INTRODUZIONE

La protezione degli operatori sanitari contro l'esposizione a SARS-CoV-2 include precauzioni standard e precauzioni basate sulla trasmissione ⁽¹⁾.

Le precauzioni standard sono quelle misure che si applicano a tutti i pazienti a prescindere dalla presenza confermata o sospetta di un agente infettivo. Le più note sono l'igiene delle mani, l'uso dei guanti e della mascherina chirurgica.

Le precauzioni basate sulla trasmissione sono misure di controllo supplementari da applicare ai soggetti con infezione sospetta o certa da specifici agenti infettivi e rappresentano il secondo livello di controllo da utilizzare in aggiunta alle precauzioni standard ed includono precauzioni da contatto, per via aerea e droplet ⁽²⁾.

In letteratura i tipi di maschere per la protezione del sistema respiratorio sono riconducibili essenzialmente ai seguenti modelli:

- Maschere mediche (non chirurgiche) che potrebbero non fornire protezione dai fluidi o non filtrare particelle o agenti patogeni presenti nell'aria, come i virus; non sono per uso chirurgico e non sono considerati dispositivi di protezione individuale (DPI);
- Le maschere chirurgiche sono dispositivi resistenti ai fluidi, monouso e larghe in modo da creare una barriera fisica tra la bocca e il naso di chi le indossa e l'ambiente circostante. Sono destinati all'uso in ambienti chirurgici e non forniscono una protezione completa dall'inalazione di agenti patogeni presenti nell'aria, come i virus;
- I respiratori come N95 e maschere facciali filtranti (FFP2 e FFP3) sono DPI che si adattano perfettamente al viso e filtrano le particelle sospese nell'aria per proteggere gli operatori sanitari. Forniscono un livello di protezione più elevato contro virus e batteri se adeguatamente testati.

All'inizio della pandemia la selezione dei DPI delle vie respiratorie comportava differenti valutazioni. I respiratori N95 erano raccomandati da tutte le linee guida nazionali e internazionali per le procedure che generavano aerosol.

Le raccomandazioni dell'OMS erano quelle di utilizzare maschere chirurgiche nel fornire assistenza diretta ai pazienti COVID-19.

L'Istituto Superiore di Sanità, nell'attività di assistenza diretta a COVID-19, raccomandava l'utilizzo per gli operatori sanitari di maschera chirurgica o FFP2 "in specifici contesti assistenziali", ovvero in contesti dove erano presenti molti pazienti COVID-19, o sottoposti a CPAP/NIV.

L'ECDC raccomandava l'utilizzo di respiratori FFP2 o FFP3 quando si valutava un caso sospetto o si gestiva un caso confermato COVID-19, mentre le maschere chirurgiche erano consigliate in caso di "carenza di respiratori e su una valutazione caso per caso".

Secondo le attuali raccomandazioni del CDC l'operatore sanitario che entra nella stanza di un paziente COVID-19 sospetto o confermato deve "aderire alle precauzioni standard" e utilizzare un respiratore N95 (approvato NIOSH) o di livello superiore ^{(3) (4) (5) (6)}.

OBIETTIVI

La presenza di nuove tipologie di virus inserite anche tra le "varianti di preoccupazione" dall'OMS rende opportuno un aggiornamento sull'affidabilità delle misure di contenimento della pandemia COVID-19, con particolare riferimento ai DPI delle vie respiratorie.

È stata svolta a tal fine una ricerca bibliografica per aggiornare le conoscenze sull'efficacia dei dispositivi di protezione personale in uso durante COVID-19.

METODI

Questa revisione sistematica è stata effettuata in conformità con le linee guida PRISMA ⁽⁷⁾.

È stata eseguita una ricerca nella letteratura elettronica nel database MEDLINE tramite PubMed, free full text successive a dicembre 2019 fino a settembre 2021, selezionando revisioni e revisioni sistematiche sull'argomento trattato.

Le parole chiave e/o le stringhe di ricerca utilizzate nel database sono: "Personal protective equipment" or "Surgical mask" or "Respirators" or "Filtration efficiencies" and "COVID-19", "Selection of Personal Protective Equipment" or "Personal Protective Equipment decision-making process" or "Selection of surgical masks" or "Selection of respirators" and "COVID-19".

I risultati sono stati analizzati insieme a rapporti e documenti pubblicati di agenzie internazionali (ad esempio OMS, ECDC, CDC, NIOSH), le norme UNI, regolamenti del Parlamento Europeo e del Consiglio, Decreti Legislativi ed i centri di risorse sul coronavirus di BMJ e N Engl J Med.

Sono state effettuate ulteriori ricerche utilizzando le parole chiavi tramite PubMed e sono state inserite citazioni bibliografiche ritenute rilevanti degli articoli selezionati.

CRITERI DI SELEZIONE ED ESTRAZIONE DEI DATI

Tutti gli studi identificati sono stati valutati e rivisti in maniera indipendente, esaminando i titoli e gli abstract per determinare la rilevanza e l'idoneità ai criteri di inclusione predeterminati.

Sono stati incluse revisioni in lingua inglese successive a dicembre 2019 (free full text) sino al 30 settembre 2021 che indagavano:

1. la protezione a COVID-19;
2. la valutazione delle caratteristiche tecniche dei DPI delle vie respiratorie utilizzate dagli operatori sanitari;
3. i criteri di selezione nella scelta dei DPI.

La FIGURA 1 presenta un diagramma di flusso relativo al processo di selezione degli studi, compresa la loro esclusione.

SINTESI NARRATIVA

Data la marcata eterogeneità del disegno e dei contenuti degli studi che sono stati pubblicati durante la pandemia COVID-19, è stata eseguita una sintesi narrativa secondo le specifiche linee guida di riferimento ⁽⁸⁾.

RISULTATI

È stato identificato un totale di 609 revisioni provenienti dalla letteratura, dopo la rimozione dei duplicati, lo screening di titoli e abstract è avvenuto su 561 articoli. Di questi quelli sottoposti a screening per il testo completo sono stati 68.

In conclusione, sei studi sono stati inclusi nella sintesi narrativa ma nessuno di questi valutava l'efficacia dei DPI delle vie respiratorie attraverso studi di laboratorio che utilizzavano come test virus di SARS-CoV-2, TABELLA 1.

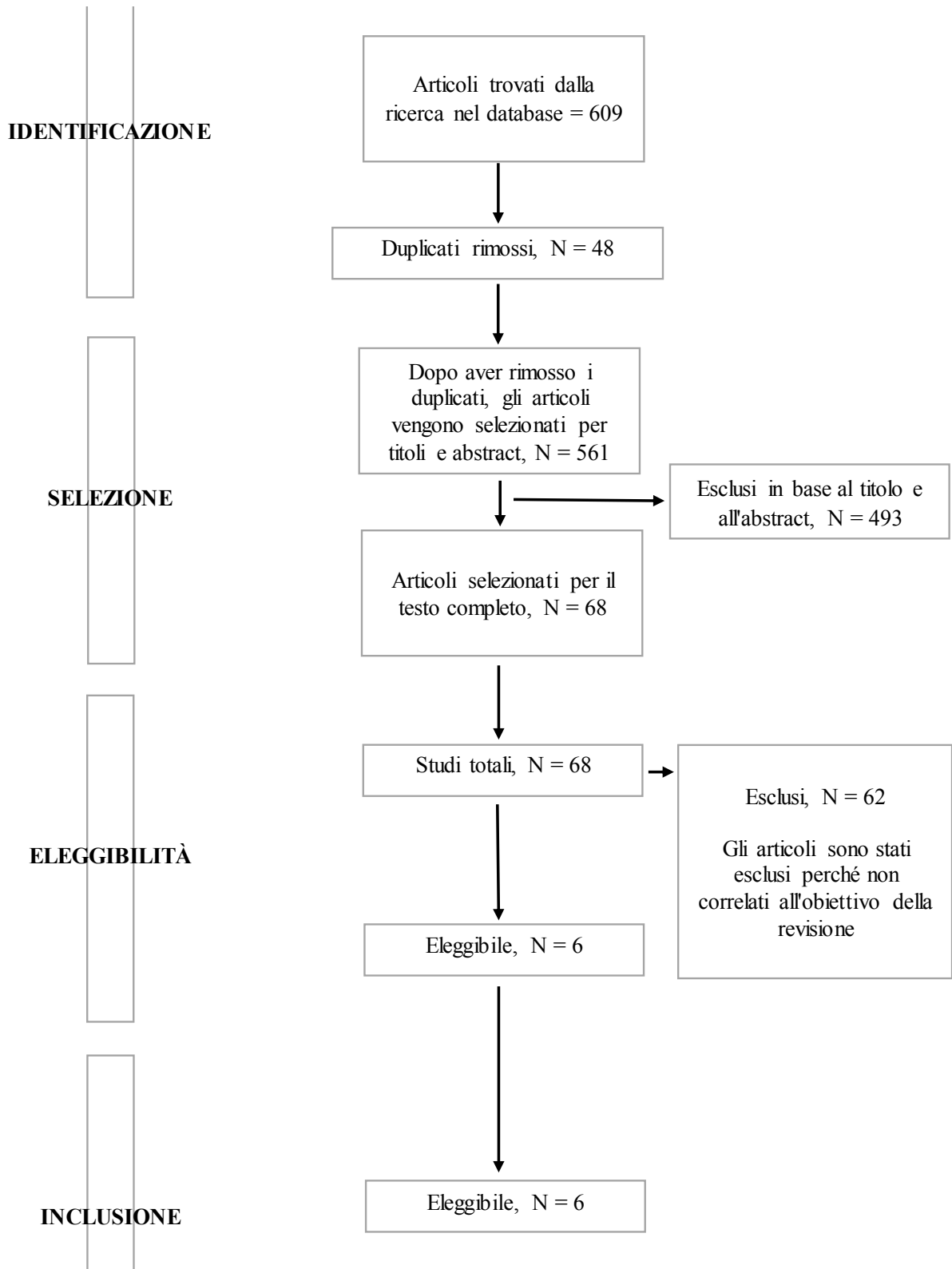
CARATTERISTICHE TECNICHE DI MASCHERE CHIRURGICHE E RESPIRATORIE

Gli operatori sanitari utilizzano come DPI delle vie respiratorie maschere chirurgiche e respiratori ⁽⁹⁾.

Le *maschere chirurgiche* appartengono alla categoria dei *Dispositivi Medici*, rientrano nell'ambito del Regolamento EU 2017/745 ⁽¹⁰⁾.

Le norme tecniche prevedono caratteristiche e metodi di prova per i requisiti di seguito elencati: efficienza di filtrazione batterica (BFE), traspirabilità, resistenza a schizzi liquidi e carica microbica (Bioburden) ⁽¹¹⁾.

Le maschere chirurgiche, in relazione al valore di efficienza di filtrazione batterica, possono essere di tipo I, usate dai pazienti, e di tipo II o IIR impiegate dagli operatori sanitari durante procedure a basso rischio.



◀ FIG. 1 Diagramma di flusso

La protezione dagli schizzi è fornita solo dalle maschere chirurgiche di tipo IIR (la lettera R indica la resistenza agli spruzzi) ⁽⁹⁾. Indossata da operatori sanitari protegge efficacemente dalla trasmissione di droplet a una distanza <1 m dal paziente con una diminuzione del rischio di circa l'80%, mentre se utilizzata dal paziente riduce la dispersione dei droplets respiratori proteggendo gli operatori sanitari dalla trasmissione di droplet e dalla trasmissione per contatto perché si riduce la contaminazione delle superfici ⁽¹²⁾.

La maschera chirurgica è resistente ai fluidi e filtra particolato, droplets e batteri ma non è progettata per una tenuta ermetica consentendo all'aria non filtrata di fluire intorno ai lati ⁽¹³⁾.

I respiratori proteggono gli operatori sanitari da agenti patogeni esterni, in particolare, dalla trasmissione dell'infezione tramite droplets e aerosol infettivi ⁽⁹⁾. Sono certificati in corrispondenza di quanto previsto dal D.lgs. n. 475/1992, dal D.lgs. n. 10/1997 e nel rispetto delle norme tecniche di riferimento, contestualmente al Regolamento UE 2016/425 sui DPI ^{(14) (15) (16)}.

I respiratori sono raccomandati per il loro utilizzo nell'ambito dell'assistenza sanitaria e le loro classificazioni includono quelle UE e NIOSH (USA). Questi si basano sulla loro *efficienza di filtrazione* in FFP 1, 2 e 3, rispettivamente, dall'UE; e come serie N (N: Non resistente all'olio), secondo la classificazione NIOSH (USA) ^{(17) (18)}.

PROCESSO DECISIONALE DEI DPI

Il *processo decisionale* degli operatori sanitari per la selezione dei DPI si basa sulle procedure da adottare rispetto alle cure cliniche intraprese, **TABELLA 2** ^{(19) (20) (21)}.

Per le cure che non comportano procedure mediche ad alto rischio che generano aerosol (AGMPs), si utilizzano precauzioni contro *droplet* e *contatto*, che includono una maschera chirurgica con schermo facciale, camice di livello 2 (AAMI) e guanti singoli.

Per gli operatori sanitari presenti nella stanza durante un AGMPs, è necessario utilizzare precauzioni per via aerea, droplet e contatto che

includono respiratore N95 o FFP2, protezione per gli occhi, copricapo, camice di livello 2 (AAMI) e guanti singoli. Se invece si esegue o si assiste direttamente AGMPs, in base alle precauzioni per via aerea, droplet e contatto bisogna indossare un camice di livello 3 (AAMI), copricollo e 2 paia di guanti, rispetto alle precauzioni citate in precedenza ⁽¹⁹⁾.

PROVE A CONFRONTO TRA MASCHERE CHIRURGICHE E MASCHERE CON FILTRO

Per la protezione dall'aerosol di almeno fino a 0,5 µm le maschere chirurgiche potrebbero non fornire una protezione adeguata. SARS-CoV-2 ha una dimensione di circa 85 nm. Studi di laboratorio dimostrano che le particelle più penetranti dei respiratori N95 hanno dimensione compresa nel range 0,03-0,1 µm mentre per le maschere chirurgiche fino a 0,3 µm ⁽²¹⁾.

Attualmente i dati sull'efficacia di maschere chirurgiche o respiratori contro le infezioni da coronavirus sono esigui. Esistono studi clinici randomizzati su maschere chirurgiche e respiratori che utilizzano o testano endpoint clinici solo per l'infezione da influenza ⁽²²⁾.

Nello studio di Violante et al si evince che non vi sono prove chiare per affermare che i respiratori N95 siano più efficaci delle maschere chirurgiche, conferendo un grado di equivalenza di protezione nella prevenzione delle infezioni respiratorie virali. Inoltre, l'utilizzo di maschera o respiratore da parte del paziente e dell'operatore sanitario, riduce il rischio di infezione da SARS-CoV-2.

Nella protezione dalle infezioni trasmesse per via aerea si presume che i respiratori N95 o FFP2 siano migliori della maschera chirurgica in quanto sono testati per la loro capacità di filtrare aerosol più piccoli rispetto al target utilizzato per valutare le maschere chirurgiche: 0,1 contro 3 µm. *“Questo ha fatto ritenere che tale capacità si traduca in un maggiore potere protettivo soprattutto nei confronti dei virus (quello dell'influenza ha una dimensione di circa 100 nanometri, cioè 0,1 µm).*

Tuttavia, tale ipotesi non tiene conto del fatto che i microrganismi emessi dalla respirazione o dalla voce

TABELLA 1 - DESCRIZIONE DEGLI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE SISTEMATICA

AUTORE - ANNO	TIPO DI REVISIONE	NUMERO DI STUDI INCLUSI	PRINCIPALI RISULTATI
Zhang M – 2020 ⁽²¹⁾	Revisione completa	8 (5 RCT, 1 Studio di coorte, 2 Studi caso-controllo)	Respiratori N95 e maschere sono ugualmente protettivi contro i virus respiratori. Alcune prove favoriscono i respiratori N95, per le procedure ad alto rischio quando è probabile la produzione di aerosol o quando lo stato COVID-19 di un paziente è positivo o sconosciuto.
Violante T – 2020 ⁽²³⁾	Revisione	7 (Revisioni sistematiche)	Le prove scientifiche attualmente disponibili sembrano suggerire che le maschere chirurgiche e i respiratori N95/FFP2 conferiscano un grado di protezione equivalente contro le infezioni virali trasmesse per via aerea.
Bartoszko JJ – 2020 ⁽²⁴⁾	Revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati	4 (RCT)	Rispetto ai respiratori N95; l'uso di mascherine mediche non ha aumentato l'infezione respiratoria virale (inclusi i coronavirus) confermata in laboratorio o malattia respiratoria clinica.
Yin X -2020 ⁽²⁵⁾	Meta-analisi della rete bayesiana (registrato in un registro prospettico internazionale di revisioni sistematiche)	6 (RCT cluster)	L'uso continuo dei respiratori N95 per l'intero turno può servire come il miglior dispositivo di protezione individuale delle vie respiratorie (rPPE) preventivo per gli operatori sanitari dalle malattie infettive respiratorie virali (VRID).
Ramaraj P – 2020 ⁽²⁶⁾	Revisione Sistematica	9 (3 Studi di laboratorio e 6 Studi clinici)	I respiratori sono risultati significativamente più efficaci delle maschere facciali quando si confrontano fattori di protezione, fattori di riduzione, penetrazioni del filtro, perdite inspiratorie totali a diverse dimensioni delle particelle, flussi inspiratori medi e velocità di respirazione. L'uso continuo di respiratori più efficace nella malattia respiratoria clinica rispetto all'uso mirato o alle maschere chirurgiche.
Griswold DP – 2021 ⁽²⁷⁾	Revisione generale	18 (17 Revisioni sistematiche, 1 Sintesi prove qualitative)	In ambienti a rischio da moderato ad alto, i respiratori N95 sono associati a un'ulteriore riduzione del rischio di infezione da COVID-19 rispetto alle maschere chirurgiche.

di persone infette siano effettivamente alloggiati in particelle liquide che hanno un diametro tipico molto maggiore di quello di un virus, fino a 500 µm.” ⁽²³⁾.

Anche nel lavoro di Bartoszko JJ et al, che includeva quattro Randomized Controlled Trial (RCT) che confrontavano l'effetto protettivo dei respiratori N95 rispetto alle maschere chirurgiche negli operatori sanitari, è emerso che non esistono prove valide effettuate in laboratorio dalla quale si possa dedurre che le maschere chirurgiche siano inferiori ai respiratori N95 nelle procedure che non generano aerosol o nelle cure di routine.

Prove di laboratorio confermano che nella prevenzione dell'infezione influenzale le maschere chirurgiche funzionano in maniera simile ai respiratori N95. *“Per le malattie simil-influenzali e le malattie respiratorie cliniche, le stime puntuali hanno favorito i respiratori N95; tuttavia, gli intervalli di confidenza erano ampi e c'era una notevole eterogeneità per l'esito clinico della malattia respiratoria (P = .01, I2 = 78%). ... Non è possibile escludere una protezione ridotta con maschere mediche durante le cure di routine dei pazienti COVID-19.”* ⁽²⁴⁾.

La meta-analisi di rete (NMA) di Yin X et al includeva 6 RCT cluster che comprendevano 12.265 operatori sanitari confrontando l'effetto protettivo di tre tipi di DPI delle vie respiratorie.

I risultati hanno mostrato che l'utilizzo per l'intero turno di respiratori N95 in maniera continuativa fornisce una migliore protezione contro le malattie infettive respiratorie virali (VRID). Precedenti RCT mostravano risultati incoerenti in diversi DPI delle vie respiratorie.

“La nostra scoperta conferma che il respiratore N95 è superiore alla maschera chirurgica e alla maschera di stoffa. Inoltre, l'uso continuo ha mostrato un effetto sempre più protettivo contro i VRID”.

Durante la pandemia di COVID-19 i portatori asintomatici si rivelavano contagiosi e tale condizione rappresentava un potenziale rischio per gli operatori sanitari di conseguenza l'utilizzo continuo del respiratore N95 durante l'intero turno potrebbe fornire una maggiore protezione.

“Il risultato inaspettato è che l'uso mirato di maschere chirurgiche ha mostrato una migliore efficacia rispetto all'uso continuo delle stesse. Potrebbe essere prolungato e il tempo di utilizzo continuo porta alla condensazione umida nello strato interno della maschera che riduce la velocità di filtrazione e la sua efficacia” ⁽²⁵⁾.

I tre studi di laboratorio inclusi nella revisione di Ramaraj P et al utilizzavano una metodologia che consentiva di valutare l'efficacia delle maschere misurando la concentrazione di particelle, aerosol NaCl o influenza viva, tra la maschera e l'esterno determinando il fattore di protezione (PF).

“Tutti e tre gli studi di laboratorio suggeriscono che i respiratori sono significativamente più efficaci delle maschere facciali nei PF” ⁽²⁶⁾.

Anche Zhang M et al riportava che *“nel complesso, i respiratori N95 sono stati i preferiti in tutti gli scenari, tranne quando si eseguono procedure mediche che non generano aerosol (non AGMP) su pazienti sintomatici, che hanno favorito le maschere chirurgiche, e quando si eseguono procedure mediche che generano aerosol (AGMP) su pazienti positivi al COVID, che ha favorito i respiratori N99.”*

Per la selezione dei DPI delle vie respiratorie bisogna fare delle considerazioni: classificazione del paziente, ovvero presenza o meno di sintomi febbrili oppure paziente COVID-19 diagnosticato o sospetto; identificazione del livello di rischio della procedura clinica da intraprendere ⁽²¹⁾.

Da una revisione di Griswold DP et al che riassumeva le prove disponibili dell'effetto dei DPI sul rischio di infezione da COVID-19 tra gli operatori sanitari che prestavano assistenza a pazienti che richiedevano una valutazione urgente del trauma e cure chirurgiche, le prove disponibili confermavano che l'uso di maschere chirurgiche e respiratori N95 era associato a un rischio ridotto di malattie respiratorie da coronavirus rispetto all'assenza di tale dispositivo.

Gli operatori sanitari provenienti da ambienti a rischio moderato ed alto, di esposizione a SARS-CoV-2, dimezzano il rischio di contagio con una maggiore protezione attraverso l'uso di respiratori N95 o FFP2 ⁽²⁷⁾.

TABELLA 2 - SELEZIONE DEI DPI IN RELAZIONE AL LIVELLO DI RISCHIO ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾

LIVELLI DI RISCHIO	PROCEDURE	PRECAUZIONI	DPI
Alto	Procedure di broncoscopia; Rianimazione cardiopolmonare; Ventilazione manuale; Intubazione tracheale ed estubazione; Aspirazione ed interventi chirurgici (utilizzo di trapani e strumenti ad ultrasuoni).	Via Aerea Droplet Contatto	Respiratore N95 o FFP2 Protezione per gli occhi Camice livello 3 (AAMI)* Copricollo 2 Paia di guanti
Medio	BiPAP/CPAP ** con filtro virale in posizione; Posizionamento del sondino nasogastrico.	Via Aerea Droplet Contatto	Respiratore N95 o FFP2 Protezione per gli occhi Camice livello 2 (AAMI) Copricollo Guanti singoli
Basso	Contatto ravvicinato (<1 metro) dal paziente; Assistenza clinica; Cure ordinarie; Area di screening; Raccolta dei tamponi nasofaringei; Tosse fisiologica.	Droplet Contatto	Maschera chirurgica Schermo facciale Camice livello 2 (AAMI) Guanti singoli

* AAMI: Association of the Advancement of Medical Instrumentation;
** BiPAP/CPAP: Bilevel Positive Airway Pressure / Continuous Positive Airway Pressure;

Le revisioni non erano specifiche per SARS-CoV-2, neanche la meta-analisi dei dati aggregati era specifica per alcuni coronavirus; riescono ad ottenere risultati da malattie confermate in laboratorio da altri virus ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾.

Solo Ramaraj P et al per determinare il fattore di protezione include studi di laboratorio che utilizzano particelle inerti o virus vivi (ipoteticamente simili come dimensione a SARS-CoV-2) ⁽²⁶⁾.

Studi randomizzati che riportavano un'infezione respiratoria virale confermata in laboratorio, effettuavano la rilevazione di RNA virale mediante test PCR con trascrittasi inversa da campioni nasofaringei e nasali floccati.

Gli studi includevano test PCR per virus respiratori della famiglia Coronaviridae e uno studio sul Coronavirus (OC43, 229E, SARS, NL63 e HKU1). Inoltre sono state valutate anche l'infezione influenzale confermata in laboratorio attraverso

la PCR o l'inibizione dell'emoagglutinazione e la malattia simil-influenzale con riferimento ai sintomi respiratori predeterminati e febbre ≥ 38 °C ⁽²⁴⁾.

La principale limitazione è la necessità di generalizzare il contesto di laboratorio al contesto clinico, inoltre, è difficile confrontare gli studi clinici poiché vengono utilizzate metodologie e parametri diversi per definire la capacità protettiva dei DPI delle vie respiratorie.

Studi su popolazioni esposte sono stati molto utili nel quantificare i benefici delle maschere per prevenire la diffusione di SARS-CoV-2 ⁽²⁸⁾.

CONCLUSIONI

Le maschere chirurgiche ed i respiratori soddisfano standard specifici per la protezione delle vie respiratorie ed il loro utilizzo è sempre abbinato ad altri DPI per limitare l'esposizione a SARS-CoV-2 degli operatori sanitari.

Dal nostro studio è emerso che la maggior parte delle revisioni incluse non tengono conto degli studi di laboratorio e test su manichini per determinare il fattore di protezione di maschere chirurgiche e respiratori ma utilizzano studi clinici che attestano l'infezione respiratoria virale attraverso conferme in laboratorio.

I DPI delle vie respiratorie oggetto di questo lavoro rappresentano una barriera protettiva significativa in risposta alla propagazione dei virus e, anche se valutati attraverso studi clinici, risultano egualmente validi.

BIBLIOGRAFIA

- Ortega R, Gonzalez M, Nozari A, Canelli R. Personal Protective Equipment and Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):e105. doi: 10.1056/NEJMc2014809. Epub 2020 May 19. PMID: 32427435.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infection Control, Transmission-Based Precautions. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/transmission-based-precautions.html> [Accessed October 13, 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Updated Sept. 10, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control-recommendations.html> [Accessed October 13, 2021].
- European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. February 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf> [Accessed October 13, 2021].
- World Health Organization (WHO). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February 2020. (WHO reference number: WHO/2019-nCoV/IPC_PPE_use/2020.1). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Accessed October 13, 2021].
- Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.2/ 2020 Rev.).
- The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JB, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D *BMJ.* 2009 Jul 21; 339():b2700.
- Popay J, Roberts H, Sowden A et al. . Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews: a Product From the ESRC Methods Programme; 2006. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.178.3100&rep=rep1&type=pdf> [Accessed October 13, 2021].
- Ippolito M, Vitale F, Accurso G, Iozzo P, Gregoretti C, Giarratano A, Cortegiani A. Medical masks and Respirators for the Protection of Healthcare Workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Pulmonology.* 2020 Jul-Aug;26(4):204-212. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.009. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32362505; PMCID: PMC7184017.
- Regolamento 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il Regolamento CE n. 178/2002 e il regolamento CE n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 117/1 del 05-05-2017. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=IT> [Accessed October 13, 2021].
- UNI EN 14683:2019. Maschere facciali ad uso medico - Requisiti e metodi di prova. Available from: <http://store.uni.com/catalogo/uni-en-14683-2019-292195> [Accessed October 13, 2021].
- Azap A, Erdinc FS. Medical mask or N95 respirator: When and how to use? *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI- 1):633-637. doi: 10.3906/sag-2004-199. PMID: 32336079.
- Ha JF. The COVID-19 pandemic, personal protective equipment and respirator: A narrative review. *Int J Clin Pract.* 2020 Oct;74(10):e13578. doi: 10.1111/ijcp.13578. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32511834; PMCID: PMC7300506.
- Decreto Legislativo 4 dicembre 1992, n. 475. Attuazione della direttiva 89/686/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1989, in materia di ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi di protezione individuale. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 289 del 09-12-1992 (Suppl. Ord. n. 128).
- Decreto legislativo 2 gennaio 1997, n. 10. Attuazione delle direttive 93/68/CEE, 93/95/CEE e 96/58/CE relative ai dispositivi di protezione individuale. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 24 del 30-01-1997.
- Regolamento UE 2016/425 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2016 sui dispositivi di protezione individuale e che abroga la direttiva 89/686/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 81/51 del 31-03-2016. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0425> [Accessed October 13, 2021].
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators. Department of Health and Human Services (DHHS)NIOSH publication number 96-101, 1996. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/96-101/default.html> [Accessed October 13, 2021].
- European Centre for Disease Prevention and Control. Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence. Stockholm: ECDC; 2014. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/safe-use-of-ppe.pdf> [Accessed October 13, 2021].
- Lockhart SL, Duggan LV, Wax RS, Saad S, Grocott HP. Personal protective equipment (PPE) for both anesthesiologists and other airway managers: principles and practice during the COVID-19 pandemic. *Can J Anaesth.* 2020 Aug;67(8):1005-1015. doi: 10.1007/s12630-020-01673-w. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32329014; PMCID: PMC7178924.
- Sampathkumar P, Beam E, Breher LE, O'Horo JC. Precautions, Utilization of Personal Protective Equipment, and Conservation Strategies During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc.* 2020 Sep;95(9S):S11-S13. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.038. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32807520; PMCID: PMC7306719.
- Zhang M, Emery AR, Tannyhill RJ 3rd, Zheng H, Wang J. Masks or N95 Respirators During COVID-19 Pandemic- Which One Should I Wear? *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Dec;78(12):2114-2127. doi: 10.1016/j.joms.2020.08.024. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32926868; PMCID: PMC7451003.
- MacIntyre CR, Chughtai AA, Seale H, Dwyer DE, Quanyi W. Human coronavirus data from four clinical trials of masks and respirators. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:631-633. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.092. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32497810; PMCID: PMC7263249.
- Violante T, Violante FS. Surgical masks vs respirators for the protection against coronavirus infection: state of the art. *Med Lav.* 2020 Oct 31;111(5):365-371. doi: 10.23749/mdl.v111i5.9692. PMID: 33124607; PMCID: PMC7809975.
- Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020 Jul;14(4):365-373. doi: 10.1111/irv.12745. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32246890; PMCID: PMC7298295.
- Yin X, Wang X, Xu S, He C. Comparative efficacy of respiratory personal protective equipment against viral respiratory infectious diseases in healthcare workers: a network meta-analysis. *Public Health.* 2021 Jan;190:82-88. doi: 10.1016/j.puhe.2020.11.004. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33360295; PMCID: PMC7755580.
- Ramaraj P, Super J, Doyle R, Aylwin C, Hettiaratchy S. Triaging of respiratory protective equipment on the assumed risk of SARS-CoV-2 aerosol exposure in patient-facing healthcare workers delivering secondary care: a rapid review. *BMJ Open.* 2020 Oct 16;10(10):e040321. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040321. PMID: 33067299; PMCID: PMC7569706.
- Griswold DP, Gempeler A, Kolias A, Hutchinson PJ, Rubiano AM. Personal protective equipment for reducing the risk of COVID-19 infection among health care workers involved in emergency trauma surgery during the pandemic: An umbrella review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021 Apr 1;90(4):e72-e80. doi: 10.1097/TA.0000000000003073. PMID: 33433175; PMCID: PMC7996059.
- Brooks JT, Butler JC. Effectiveness of Mask Wearing to Control Community Spread of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2021;325(10):998-999. doi:10.1001/jama.2021.1505.

Keywords:

Neuroleptic malignant syndrome,
donepezil, fever of unknown origin

Info Authors :

¹ Emergency Department, Assisi, Assisi Hospital, USL Umbria 1, Italy

² Neurology Unit – Stroke Unit, Gubbio – Gualdo Tadino and Città di Castello Hospitals, USL Umbria 1, Italy

Source of funding:

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of Interest:

None has conflicts of interest to declare.

Ethical approval:

Not applicable.

Acknowledgement:

none

Patient consent for publication:

Obtained. (written consent)

Manuel Monti ¹, Francesco Paciullo ¹, Silvia Cenciarelli ², David Giannadrea ²

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME DUE TO DONEPEZIL

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS), first described nearly five decades ago, is an idiosyncratic and life-threatening complication of treatment with drugs. NMS is characterized by fever, severe muscle rigidity and autonomic and mental status changes.

Many drugs may cause NMS, most of which are antipsychotic drugs. NMS can also be developed when dopaminergic drugs are suddenly withdrawn; in addition, there are other drugs that don't belong to any of the above categories that may cause NMS.

An 80 years old male patient was admitted to our Emergency Department for intermittent fever with onset from three days.

His medications included amlodipine, oral steroid, and donepezil, which was administered at the dose of 10 mg/day. At the time of admission, the patient showed stupor without other relevant signs at the physical exam.

Infectious diseases and systemic diseases were ruled out during the course. During the following ten hours after the admission, the patient experienced a further worsening of the fever to a stable level of 42°.

The neurological exam showed diffuse severe muscular stiffness and bilateral fixed miotic pupils.

A lumbar puncture was also performed that was negative. He died a few hours later.

An autopsy was also carried out and it did not show the reported results. Based on the findings in our patient and from the literature data, we hypothesize that the patient developed a NMS due to Donepezil.

This indicates that when we face with patients with altered mental state, fever, muscle stiffness and/or autonomic instability, an accurate medical history is required and we must consider Donepezil as a potential cause of suspected NMS.

LEARNING POINTS

- Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an uncommon and potentially fatal complication of neuroleptic treatment.
- Donepezil may cause an imbalance between the dopaminergic and cholinergic systems resulting in adverse neurological reactions because of its pharmacological properties
- Donepezil should be considered as possible cause of NMS

INTRODUCTION

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare and potentially fatal syndrome with hyperthermia, stiffness, autonomic instability and altered mental status. Although early symptoms of NMS may involve changes in mental state, the syndrome can progress gradually and culminate in fever and elevated CPK ⁽¹⁾.

Although antipsychotics, such as chlorpromazine and haloperidol, are the main responsible, other drugs can be considered as the cause of NMS ⁽²⁾.

CASE REPORT

An 80 years old man with a past medical history of Addison disease, arterial hypertension and mild cognitive impairment, initially presented intermittent fever with onset from three days.

His medications included amlodipine, oral steroid, and donepezil, which was administered at the dose of 10 mg/day, started 15 days ago. All medications was autonomously administered. No other symptoms were reported and empiric therapy with piperacillin /tazobactam was started.

The patient was sent to the emergency department (ED) for further evaluation.

At the time of admission the patient showed stupor (Glasgow coma scale – GCS – 14; Eye 3, verbal 5, motor 6), without other relevant signs at the neurological, thoracic, cardiac and abdominal physical exam.

He had tachycardia, 130 beat per minute, with a rhythmic pulse.

His temperature was 38°C, while other vital signs were normal. Electrocardiogram and chest radiography were normal.

A trans-thoracic echocardiography only revealed hypertensive cardiopathy.

A brain CT scan was also performed without significant findings. Blood, urine, and sputum cultures were sent and then levofloxacin and parenteral fluids were started.

Steroid daily dose was increased to avoid acute Addison disease decompensation. No particular data emerged from the hematobiochemical and cultural examinations; in particular, the blood count, with formula, the C-reactive protein, renal and hepatic function, thyroid function, and the electrolytes were normal.

AdrenoCortico-Tropic Hormone (ACTH) and cortisol levels were not reduced. Culture tests from blood and urine were negative.

During ten hours after the admission, the patient experienced a further worsening of the fever to a stable level of 42°. At the neurological exam appeared diffuse severe muscular stiffness and bilateral fixed miose. Paracetamol, high dose aspirin, hydrocortisone, benzodiazepines, dantrolene and cold fluids were administered without benefits.

A comprehensive blood panel was repeated without sensitive changes, the creatinphosphokinase (CPK) was that was moderately increased (422 U/L–normal value 0-190 U/L). A total body CT scan was performed excluded infective localizations.

The patient, then, was transferred to the Infectious Disease ward where a lumbar puncture was performed, which was negative.

He died few hours later. An autopsy was performed without showing significant findings.

The patients' relatives approved the consensus of the case report.

DISCUSSION

We report the case of an immunocompromised patient with resistant fever. Fever is a common cause of hospitalization in elderly. The prompt recognition of its causes is mandatory, especially if chronic immunodepression concurs, to start an immediate antimicrobial therapy and prevent sepsis.

Consequently, a complete imaging and microbiological panel of exams has to be started.

In this case, no diagnostic evidence of infections or other possible organic causes of fever was found. Also temperature was not modified by antipyretic therapy.

Therefore, they were excluded other possible diagnoses that could explain the symptoms of our patient. (TAB.1)

A donepezil induced acute neurological syndrome was hypothesized. The association of hyperthermia, muscle stiffness, autonomic instability, alteration of consciousness and high levels of CPK (albeit mild) allowed a diagnosis of malignant-like neuroleptic syndrome, despite the patient did not take antipsychotic treatment ⁽²⁾ Donepezil is useful for the treatment of dementia disorders, but the drug can cause an imbalance between the dopaminergic and cholinergic systems and these alterations may result in a dysregulation of dopaminergic, causing the onset of NMS ⁽³⁾.

The first and only case of NMS in donepezil monotherapy was described in 2003. ^{(3) (4) (5)}

TAB. 1
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROLEPTIC
MALIGNANT SYNDROME

Infectious
Meningitis or encephalitis or brain abscess
Postinfectious encephalomyelitis syndrome
Endocrine (Thyrotoxicosis or Pheochromocytoma)
Idiopathic malignant catatonia
Agitated delirium
Benign extrapyramidal side effects
Nonconvulsive status epilepticus
Structural lesions
Heatstroke
Anticholinergic delirium
Salicylate poisoning
Malignant hyperthermia
Serotonin syndrome
Substances of abuse

CONCLUSION

Donepezil should be considered as possible cause of not responding fever in absence of other apparent conditions especially if cholinergic symptoms concur.

The NMS is considered a very rare condition in patients taking donepezil, observed only in post-marketing experience. To our knowledge, this case is the second one described in literature.

Although the NMS is a very rare condition, but potentially serious, it would be advisable to discontinue donepezil therapy for every patient who is admitted for fever of unknown origin.

BIBLIOGRAFIA

1. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome: Focus on Treatment and Rechallenge. *Ann Pharmacother* 2016; 50:973–81.
2. Ohkoshi N, Satoh D, Nishi M, Shoji S. Neuroleptic malignant-like syndrome due to donepezil and maprotiline. *Neurology* 2003;60:1050–1.
3. Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, et al. Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:101–3.
4. Ueki A, Iwado H, Shinjo H, Morita Y. [Malignant syndrome caused by a combination of bromperidol and donepezil hydrochloride in a patient with probable dementia with Lewy bodies]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2001;38:822–4.
5. Warwick TC, Moningi V, Jami P, et al. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:170–4.

- Parole chiave:
- malattie infiammatorie croniche
- intestinali, percorso diagnostico
- terapeutico assistenziale (PDTA),
- qualità assistenziale.

ARTICOLO ORIGINALE

Info Authors :

¹ RN Università degli studi di Cagliari

² RN MSN MS.c Ph.D Università degli studi di Cagliari AOU Cagliari e universidad popular del Cesar Colombia

³ RN MSN MS.c Università degli studi di Cagliari AOU Cagliari

▲ *Eleonora Cabiddu*¹, *Cesar Ivan Aviles Gonzalez*², *Maria Orsola Pisu*³

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: STATO DELL'ARTE IN SARDEGNA

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie Croniche Intestinali, note con l'acronimo MICI, sono considerate "malattie sociali" visto il loro impatto economico sulla sanità pubblica e le conseguenze sul benessere fisico e psicologico dell'individuo.

Si tratta di un gruppo di malattie rappresentate principalmente dal Morbo di Chron (MC) e dalla Rettocolite Ulcerosa (RCU) e caratterizzate da un andamento intermittente, in cui le fasi di attività di malattia si alternano a periodi di quiescenza dei sintomi.

Un approccio multidisciplinare e personalizzato nei confronti di queste patologie, tipico di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), può fare la differenza in termini di qualità e uniformità delle cure ma soprattutto aumenta la soddisfazione dei pazienti nei confronti dell'assistenza ricevuta. In Sardegna non esiste un PDTA nella gestione delle MICI e gran parte dell'assistenza si realizza in un contesto Ospedaliero, rendendo più difficile il raggiungimento di alti standard di qualità assistenziale su tutto il territorio Sardo.

OBIETTIVI

In questo articolo si presenta una riflessione sull'assistenza erogata ai pazienti con MICI nella nostra Isola, facendo riferimento all'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Duilio Casula di Monserrato e in particolare all'Unità Operativa di Gastroenterologia, dove è stato svolto uno studio il cui obiettivo è stato quello di capire se un PDTA per queste patologie possa avere un impatto positivo sul

benessere dei pazienti e se i pazienti siano soddisfatti o meno della presa in carico attuale della malattia.

METODI

Per raccogliere le informazioni pertinenti allo studio si è preferito mettere in primo piano le esperienze dei pazienti: 40 pazienti affetti da una MICI sono stati sottoposti ad un'intervista strutturata costituita da 17 domande, che ha indagato su vari aspetti, assistenziali e non, della malattia, incluso la soddisfazione dei pazienti nei confronti dell'assistenza infermieristica ricevuta.

RISULTATI

Dopo aver riordinato i dati ottenuti dal racconto dei pazienti, è emerso che le criticità nella gestione clinico- assistenziale di queste malattie riguardano principalmente il ritardo diagnostico, la poca attenzione verso il bisogno di sapere del malato e verso l'impatto psicologico che la malattia ha sulla persona.

Inoltre, i pazienti stessi hanno messo in evidenza come la carenza di centri MICI specializzati in Sardegna rappresenti un ostacolo nell'accesso a standard di cura elevati.

Nonostante questi aspetti la totalità dei pazienti si ritiene soddisfatta dell'organizzazione assistenziale attuale e i punti di forza della presa in carico attuata dall'U. O di Gastroenterologia, sede dello studio, pare siano proprio il focus sul paziente e un approccio più umano di tutto il personale, sia medico che infermieristico.

DISCUSSIONE

Ciò che fa la differenza nell'assistenza al malato cronico è l'empatia di tutto il personale ma anche la continuità assistenziale, che dovrebbe prevedere una serie di interventi realizzati in un contesto extra-ospedaliero.

L'unica costante valutata da gran parte dei pazienti in modo positivo è l'assistenza infermieristica, a dimostrazione del fatto che per gli infermieri, essendo coloro che tra gli altri professionisti hanno un rapporto prolungato con il destinatario di cura, saper riconoscere le situazioni di disagio è un'abilità fondamentale.

La qualità delle informazioni, una delle criticità espresse dai pazienti, rende l'accettazione della malattia ancora più complessa: un piano educativo personalizzato, che preveda la possibilità da parte del paziente di fare domande, lo aiuta a metabolizzare le informazioni sulla malattia.

CONCLUSIONI

Con l'adozione di un PDTA per le MICI sarebbe possibile superare le criticità messe in evidenza dai pazienti, poiché le visite specialistiche (in caso di sintomi riconducibili ad una MICI) verrebbero svolte in tempi più rapidi e sarebbe possibile effettuare un piano educativo "ad hoc" per la persona, utilizzando eventualmente materiale informativo.

Inoltre, con l'implementazione delle attività ambulatoriali, sarebbe possibile rispondere ai bisogni di un maggior numero di pazienti Sardi affetti da una MICI e grazie all'implementazione della telemedicina, si potrebbe "portare" l'assistenza sanitaria a casa del paziente (attraverso una telefonata o una videochiamata).

INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di pianificazione assistenziale il cui obiettivo è quello di migliorare gli outcomes dei pazienti (in termini di salute) affetti da una certa patologia e superare eventuali criticità.

Nell'ambito delle MICI, un PDTA personalizzato per il singolo individuo, permetterebbe di individuare precocemente gli individui con il Morbo di Chron o la Rettocolite e di inserirli in un piano di cura che, attraverso la partecipazione di più figure professionali - tra cui l'infermiere - si occupi del paziente a 360 gradi.

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (in inglese Inflammatory Bowel Disease o IBD), sono un gruppo di malattie caratterizzate da una infiammazione cronica a carico di vari tratti dell'apparato gastrointestinale: i sintomi più comuni consistono nel dolore addominale, diarrea (ematochezia nel caso della Rettocolite) o stipsi, nausea e fatigue ⁽¹⁾.

In Sardegna, che registra una delle incidenze più basse di tutta l'Italia ⁽²⁾, il PDTA per le MICI è stato depositato nel 2014 in seguito alla proposta di Amici Onlus (Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino) ma non è ancora stato approvato ufficialmente. Inoltre, nella nostra Isola, i centri specializzati nella gestione di queste patologie sono pochi, rendendo più frammentato il percorso di cura: grazie al PDTA e all'implementazione delle attività ambulatoriali - in cui l'infermiere riveste un ruolo fondamentale - sarebbe possibile erogare delle cure di qualità su tutto il territorio Regionale.

Questo è solo un esempio dei numerosi vantaggi che un PDTA per le MICI avrebbe in caso venisse adottato. Amici Onlus è una delle principali associazioni in Italia che riunisce i pazienti con una malattia infiammatoria intestinale: partecipa ogni anno alla stesura del Rapporto Nazionale sulla Cronicità e in collaborazione con CnAMC - Cittadinanza Attiva ⁽³⁾, ha lavorato alla realizzazione di un PDTA per le MICI che può essere utilizzato a livello Nazionale, Regionale e Locale.

Per guidare i professionisti all'impiego di tale percorso è stata elaborata una flow chart (correlata da leggenda), ossia un grafico che sintetizza i vari steps che il paziente dovrebbe seguire all'interno del PDTA: si tratta di una sequenza logica e cronologica degli interventi diagnostici e/o terapeutici del paziente con sintomi riconducibili ad una MICI ⁽⁴⁾.

Dati epidemiologici più precisi sull'incidenza delle MICI in Sardegna – ottenuti grazie alla collaborazione tra la Gastroenterologia dell'AOU di Monserrato e l'Osservatorio Epidemiologico Regionale - sono datati a circa 10 anni fa e indicano una prevalenza di oltre 200 casi per 100.000 residenti – di cui 68 per il Morbo di Chron e 134 per la Colite Ulcerosa - che equivale ad un totale 3500 pazienti Sardi che soffrono di una MICI.: si tratta di una criticità che ostacola la stima del reale carico di malattia sulla Sanità Regionale, considerando che i dati sopra citati si basano sulla banca dati di esenzioni per patologia ⁽⁵⁾.

Infatti non tutti i pazienti richiedono l'esenzione e in ogni caso si può essere esenti per altre patologie concomitanti.

Attraverso il presente studio si è cercato di capire com'è realmente organizzata l'assistenza nei confronti di questi pazienti e se ai loro occhi questa è adatta o meno.

Lo studio è stato condotto nell'Unità operativa di Gastroenterologia dell'AOU di Monserrato durante un tirocinio tesi svoltosi nell'ambulatorio del Day Hospital e attraverso un'intervista strutturata (ALLEGATO 1) sottoposta a ben 40 pazienti si è indagato circa la gestione clinico - assistenziale delle MICI.

OBIETTIVI

La questione centrale del presente studio è quella di dimostrare se con l'applicazione di un PDTA per le MICI fin dal sospetto clinico sia possibile migliorare la qualità dell'assistenza, il benessere e la soddisfazione dei pazienti.

Due aspetti che potrebbero essere evitati con l'inserimento del paziente all'interno di un PDTA sono il ritardo nella diagnosi e la frammentazione delle cure, spesso causa di insoddisfazione tra i pazienti circa il trattamento generale della malattia.

Viste le premesse, la finalità del lavoro di tesi è stata quella di capire com'è organizzata in Sardegna, e in particolare nell'U. O di Gastroenterologia di Monserrato (sede dello studio), l'assistenza infermieristica dedicata a questi pazienti e quale sia la loro reale percezione nei confronti dell'abilità del personale sanitario nell'identificare e risolvere i problemi di salute. Infine si è cercato di constatare se l'organizzazione attuale delle cure avesse un impatto positivo sulla qualità assistenziale percepita dal paziente, nonostante l'assenza di un PDTA.

Per stabilire se tale assistenza sia efficace si è ritenuto indispensabile basarsi su delle esperienze reali di malattia.

**ALLEGATO 1 - INTERVISTA STRUTTURATA: SODDISFAZIONE CIRCA L' ASSISTENZA INFERMIERISTICA
E LA PRESA IN CARICO GLOBALE NEI PAZIENTI CON MICI**

1. Quanto tempo è trascorso tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi? Crede che i tempi si sarebbero potuti accorciare? Se sì, Come?
 2. Durante l'iter diagnostico, ritiene di aver ricevuto le informazioni necessarie per capire meglio la patologia? Se sì, ritiene che è stato ritagliato sufficiente tempo per porre domande?
 3. La patologia ha influito sulla sua quotidianità? Se sì, come? (es. contesto lavorativo)
 4. Gli esami specialistici, le visite e gli appuntamenti hanno mai subito dei ritardi? (soprattutto prima di ricevere la diagnosi)
 5. Che trattamento farmacologico ha ricevuto al momento della diagnosi? La terapia ha avuto i benefici sperati fin da subito o è stato necessario modificarla?
 6. È stato o è attualmente seguito da un'equipe multidisciplinare (gastroenterologo, reumatologo, oculista ecc.)? Se sì, da quale professionisti è composta? Se no : avrebbe preferito essere preso in carico da un team di professionisti (medici, infermieri ecc) ?
 7. Che percezione ha avuto sull'assistenza infermieristica? Ritiene che il personale infermieristico (durante eventuali ricoveri) sia sempre stato attento ai suoi bisogni e al monitoraggio del suo stato di salute?
 8. Pensa che il personale infermieristico abbia un'esperienza e delle conoscenze adeguate nella gestione dei pazienti con MICI?
- Nella sua esperienza, ritiene che in particolare l'equipe infermieristica:
9. Abbia collaborato e comunicato in maniera attiva con altre figure professionali (es. medico)? Oppure ha avuto la sensazione che non ci fosse comunicazione tra le parti?
 - 9.1 Ha fornito chiarimenti sulle procedure diagnostiche e terapeutiche da effettuare (nei limiti della propria professione) se richiesto? (es. esami e terapia farmacologica)
 - 9.2 Durante la terapia biologica (in fase di Day Hospital), sia in grado di gestire in modo efficace la somministrazione e il monitoraggio degli effetti sui pazienti? Sia sufficientemente presente e disponibile per eventuali chiarimenti?
 - 9.3 Ha saputo intervenire e avvertire il medico tempestivamente in caso di complicanze?
 - 9.4 Ha fornito empatia ed era in grado di cogliere le situazioni di disagio?
 10. Follow-up: ritiene che l'equipe o i professionisti che l'hanno presa in carico siano abbastanza presenti anche nelle fasi di remissione dai sintomi (quando è a domicilio)? Ha la possibilità di rivolgersi a un numero di telefono o indirizzo e-mail in caso di dubbi o perplessità?
 11. Ritiene che il monitoraggio (controllo di eventuale riacutizzazione della patologia) nel corso del tempo sia adeguato?
 12. Complessivamente, si ritiene soddisfatto della qualità dell'assistenza ricevuta e di come essa viene organizzata? (esempio: gestione ambulatoriale e day hospital) Se no, per quale motivo?
 13. C'è qualcosa che a suo avviso andrebbe modificato, in generale, nell'assistenza ai pazienti con MICI?

METODO

Lo strumento utilizzato per condurre lo studio consiste in un'intervista strutturata costituita da 17 domande (vedi in seguito), in cui l'individuo è libero di parlare e di decidere su quali aspetti soffermarsi maggiormente.

Le domande sono numerate da 1 a 13, essendo la numero 9 suddivisa in 5 parti, in cui si indaga in particolare su alcuni aspetti dell'assistenza infermieristica (esempio: "(Lei) ritiene che l'equipe infermieristica abbia collaborato e comunicato in maniera attiva con altre figure professionali?" o ancora "[...] ha fornito empatia ed era in grado di cogliere le situazioni di disagio?").

L'intervista (intitolata: "Soddisfazione circa l'assistenza infermieristica e la presa in carico globale nei pazienti con MICI") è stata sottoposta ai pazienti che, in regime di Day Hospital, si recavano nell'U.O di Gastroenterologia per assumere la terapia biologica; questa fase di raccolta delle informazioni è durata circa 15 giorni ed è avvenuta tra fine Luglio e metà Agosto 2021.

Le domande sono state scelte e formulate in modo da ottenere informazioni specifiche, relative a: intervallo tra comparsa dei sintomi e diagnosi, informazioni sulla patologia, impatto sulla quotidianità, trattamento, approccio multidisciplinare, soddisfazione circa l'assistenza infermieristica e la gestione attuale della malattia.

Nella parte finale dell'intervista è stato chiesto al paziente quali fossero gli aspetti che, secondo la propria esperienza, andrebbero modificati nell'assistenza ad un paziente con una MICI e questo ha permesso di portare alla luce delle criticità ed eventuali soluzioni che, secondo il parere dei pazienti, aumenterebbero ulteriormente la qualità dell'assistenza.

L'intervista e i risultati ottenuti sono del tutto anonimi e prima di sottoporla ai diretti interessati è stata fornita loro una spiegazione sul metodo e sullo scopo dello studio; in seguito è stato richiesto un consenso verbale e scritto che tutti i pazienti sono stati disposti a firmare prima di rispondere alle domande.

RISULTATI

Sul totale di 40 pazienti, 17 erano quelli affetti dal Morbo di Chron e 24 da Rettocolite Ulcerosa; alcuni di essi convivevano da pochi anni con la malattia, altri ne soffrivano da molto tempo e sanno riconoscere i campanelli d'allarme.

Dopo aver ordinato le informazioni ottenute dai pazienti sono emersi alcuni aspetti interessanti, che si è preferito rappresentare con grafici di vario tipo; tra questi vi è proprio la difficoltà nell'individuare la diagnosi in tempi brevi, visti i sintomi aspecifici delle MICI: spesso i sintomi di natura intestinale fanno pensare a intolleranze alimentari o a virus.

Una delle principali cause del ritardo diagnostico (GRAFICI 1 E 2), e quindi del prolungamento del malessere dell'individuo, pare sia la sottostima del problema da parte dei pazienti e talvolta da parte di alcuni specialisti.

A questo si sommano le attese, spesso lunghe, per poter effettuare esami o consulenze specialistiche nel contesto della Sanità pubblica.

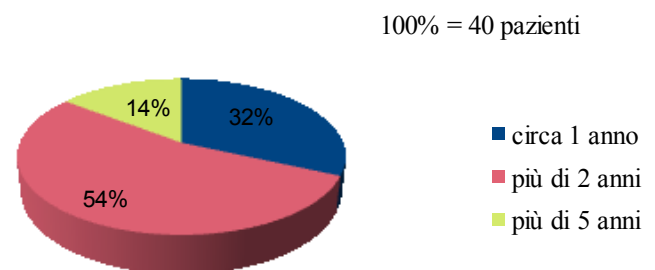


GRAFICO 1 - Tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi

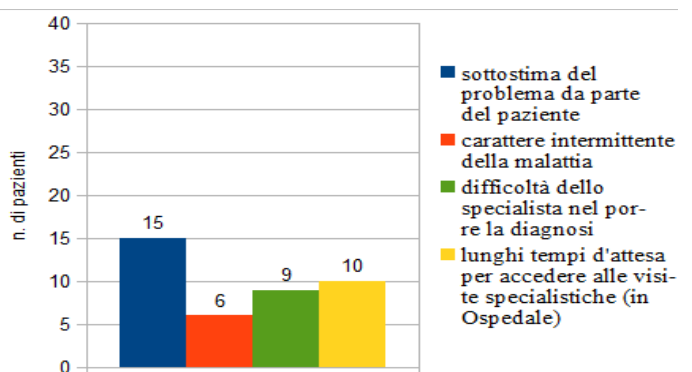


GRAFICO 2 - Fattori che hanno ostacolato la diagnosi

Nonostante l'incidenza delle MICI aumenti di anno in anno, si tratta di malattie tutt'oggi sconosciute a gran parte delle persone: ben 29 pazienti su 40 non avevano mai sentito nominare la propria patologia prima della diagnosi.

Vista questa premessa e considerando che il momento della diagnosi è piuttosto delicato, diventa fondamentale per il paziente ricevere delle informazioni dettagliate sulla malattia e sulle sue sequele nella vita quotidiana.

In questa fase informativa i pazienti danno molta importanza all'empatia e all'umanità del personale ma soprattutto al linguaggio utilizzato: in qualche caso i pazienti hanno riferito di aver ricevuto informazioni superficiali e con un atteggiamento distaccato.

Questo non fa che aumentare il disagio provato dal paziente, che di per sé si sente spaesato. Le malattie infiammatorie croniche intestinali, per la natura dei sintomi, influenzano in modo preponderante la qualità di vita del paziente e si ripercuotono sul benessere psicologico.

Accettare la malattia e imparare a convivere è un passo difficile da compiere, soprattutto nei casi in cui manca il supporto della famiglia, degli amici o dei colleghi sul posto di lavoro.

L'opinione comune a tutti i pazienti arruolati nello studio è stata che il sostegno psicologico non può essere trascurato ma dovrebbe essere parte integrante del piano di cura dalla diagnosi fino al trattamento. A fare la differenza nel trattamento delle MICI sono proprio i farmaci biologici (6), particolarmente efficaci nelle fasi attive di malattia e di cui ben 33 pazienti si ritengono soddisfatti; infatti, proprio grazie a questi farmaci di ultima generazione, molti pazienti riescono a condurre una vita del tutto normale e riferiscono una netta riduzione dei sintomi (in particolare dolori addominali ed episodi di diarrea).

I farmaci principalmente impiegati nell'U. O di Gastroenterologia sono il Flixabi- biosimilare dell'infliximab e avente proprietà immunosoppressiva – e il Vedolizumab (nome commerciale Entyvio).

La principale differenza tra questi due farmaci è che il primo agisce a livello sistemico bloccando

l'attività del TNF alpha – proteina responsabile dell'infiammazione – mentre il secondo agisce in modo specifico nell'intestino, impedendo l'attività di una proteina presente nelle pareti intestinali in caso di flogosi (7).

Tra i pazienti intervistati, ben 13 manifestavano sintomi extra - intestinali e di questi almeno 3 erano affetti da una malattia reumatica concomitante: sono 11 i pazienti che hanno riferito di essere seguiti da più specialisti (soprattutto reumatologo, dermatologo e chirurgo) interni all'Ospedale, in seguito all'indicazione del gastroenterologo stesso; questa spinta verso un approccio multidisciplinare risponde perfettamente alla complessità dei bisogni del malato cronico, garantendo un'assistenza olistica e focalizzata sul singolo (GRAFICI 3 E 4).

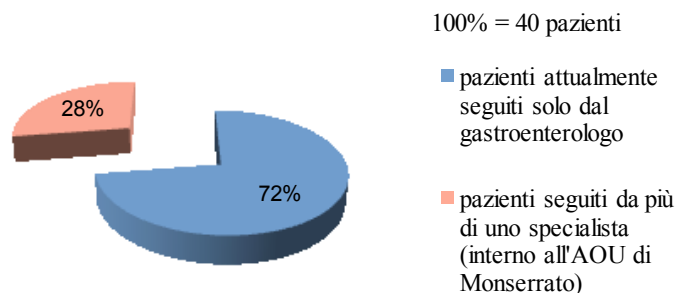


GRAFICO 3 - Percentuale dei pazienti presi in carico da più di uno specialista (oltre il Gastroenterologo)

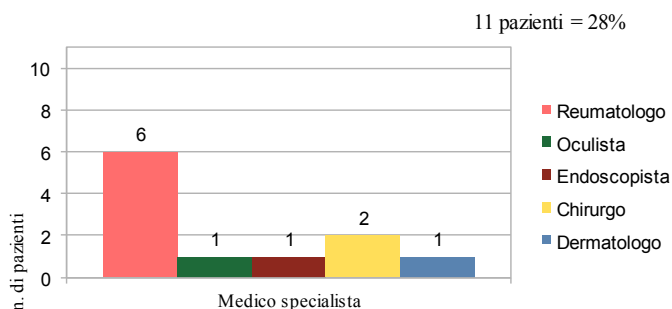


GRAFICO 4 - Specialisti che hanno in carico il 28% dei pazienti a cui è stata rivolta l'intervista (oltre al Gastroenterologo)

Per quanto riguarda l'assistenza infermieristica, gran parte dei pazienti (30 su 40 sono stati ricoverati a causa di una MICI) si è ritenuta più che soddisfatta della presa in carico e le parole maggiormente utilizzate per definire il personale infermieristico sono: "empatico", "gentile", "attento ai bisogni dei pazienti", "presente" e "scrupoloso" (vedi grafico 5).

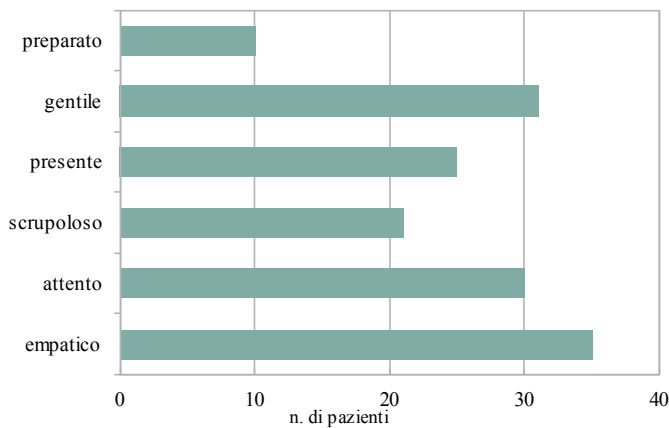


GRAFICO 5 - Aggettivi usati dai pazienti per descrivere il personale infermieristico

Alcuni pazienti hanno affermato che proprio grazie all'approccio umano degli infermieri si siano sentiti maggiormente considerati e la loro disponibilità ha contribuito ad aumentare la soddisfazione dell'assistenza ricevuta. In qualche caso gli infermieri hanno saputo chiarire eventuali dubbi del paziente, ma da quanto è emerso con questo studio di tesi i pazienti tendono a esprimere le proprie perplessità principalmente alla figura del medico.

I protagonisti dello studio hanno espresso dei pareri molto positivi anche nei confronti del lavoro svolto dal personale del Day Hospital, il cui impegno e preparazione soddisfa la totalità dei pazienti.

Nessun paziente si ritiene insoddisfatto dell'assistenza che riceve attualmente nell'U.O. di Gastroenterologia e analizzando le opinioni da loro espresse è emerso che, soprattutto chi convive da anni con la malattia, ha notato un enorme differenza nell'accoglienza del malato rispetto ad esperienze precedenti e in particolare nel modo in cui si presta attenzione alla persona in quanto tale e alle sue emozioni o strategie di coping.

Inoltre tutti gli appuntamenti relativi alle visite di controllo ed esami vengono in genere pre fissati in base alla disponibilità dei pazienti e sono confermati qualche giorno prima per telefono.

Recentemente è stato istituito un indirizzo e-mail a cui i pazienti possono scrivere in caso non riescano a parlare con lo specialista per telefono: nella maggior parte dei casi i pazienti apprezzano questa spinta verso un'assistenza da remoto ma tendono a

preferire la telefonata, poiché simile ad un colloquio faccia a faccia.

Gli aspetti più apprezzati dell'assistenza attuale sono la meticolosità degli specialisti e il costante tentativo di rendere partecipi i malati al piano di cura, nonché la propensione all'ascolto e un personale infermieristico definito "squisito" (GRAFICO 6).

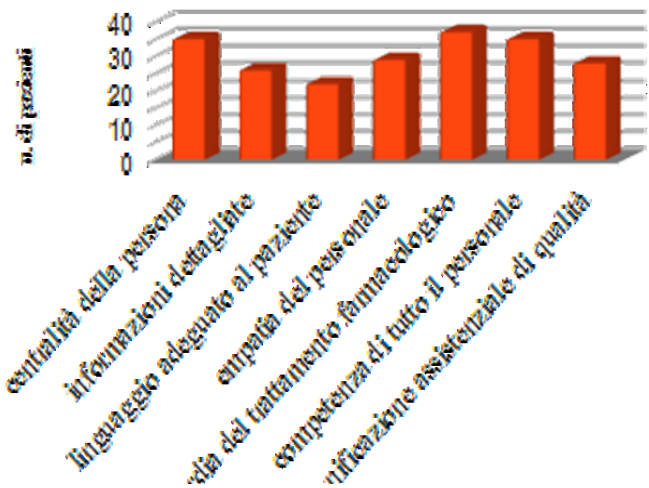


GRAFICO 6 - Punti di forza dell'assistenza erogata dall'U. O di Gastroenterologia dell'AOU di Monserrato

Tuttavia ci sono pazienti che seppur attualmente soddisfatti della gestione della malattia, hanno individuato delle criticità che in generale interessano la presa in carico del paziente con una MICI (GRAFICO 7).

Di seguito si riporta un elenco di alcuni aspetti su cui, secondo l'opinione degli intervistati, bisognerebbe soffermarsi nella gestione della malattia:

- maggior tempo da dedicare all'ascolto dei pazienti e a fornire loro informazioni con un linguaggio appropriato;
- maggiore attenzione verso le situazioni di disagio;
- benessere psicologico, magari inserendo all'interno del personale uno psicologo che si metta a disposizione per chi ne ha bisogno;
- implementare ulteriormente la telemedicina, magari attraverso un numero telefonico attivo in determinate fasce orarie e dedicato esclusivamente ai pazienti con MICI;

- far fronte alla carenza di personale (soprattutto infermieristico), poiché questo si ripercuote sui pazienti e sul tempo ad essi dedicato;
- fornire una consulenza nutrizionale, perché per molti pazienti è difficile seguire un'alimentazione idonea al proprio caso e preferirebbero il consiglio di un esperto per prevenire ulteriori perdite di peso o avere le energie necessarie per affrontare la giornata;
- sensazioni e preferenze dei pazienti;
- aspetto economico, menzionato soprattutto da coloro che a causa della malattia hanno perso il lavoro;
- maggiore scrupolosità nella fase pre – diagnostica;
- maggiore sensibilizzazione della popolazione generale sul tema delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

- qualità delle informazioni sulla patologia
- telemedicina
- attenzione verso il benessere psicologico dell'individuo
- iter diagnostico
- carenza di centri MICI specializzati
- consulenza nutrizionale

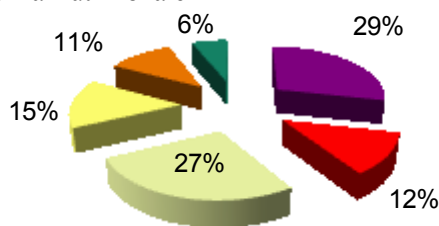


GRAFICO 7 - Elementi critici riguardo l'assistenza ai pazienti con MICI secondo l'opinione dei pazienti

DISCUSSIONE

Considerando la diversa provenienza dei pazienti intervistati, si ricava l'indicazione che in Sardegna le Strutture Ospedaliere con una bassa casistica di pazienti con MICI abbiano difficoltà a gestire in modo adeguato il paziente e la malattia, probabilmente a causa di poca esperienza o conoscenze insufficienti in quest'ambito.

Questo costringe i pazienti ad allontanarsi dalla propria residenza pur di ricevere delle cure adeguate, vista l'assenza di ambulatori MICI sul territorio.

Con un PDTA, che preveda una migliore organizzazione delle risorse da destinare alla cura di queste malattie – intese sia come personale sanitario che come strutture dedicate – sarebbe possibile raggiungere un numero più ampio di pazienti ed effettuare i controlli di routine in modo più rapido e comodo per tutti.

Inoltre, grazie al PDTA si accorcerebbero sicuramente tempi di diagnosi e i pazienti verrebbero presi in carico da un'equipe in grado di monitorare lo stato di salute generale, rispondere ai loro bisogni, e riconoscere o trattare eventuali complicanze correlate alla malattia.

L'equipe includerebbe uno psicologo, che secondo i pazienti rappresenta una risorsa indispensabile per accettare la malattia.

Rispetto al passato, è emerso che l'Unità Operativa di Gastroenterologia si è già attivata in tal senso attraverso visite e prestazioni ambulatoriali che prevedono il coinvolgimento degli infermieri stessi; le consulenze reumatologiche, dermatologiche o oculistiche che i pazienti vengono invitati a svolgere all'interno dell'Azienda Ospedaliera rappresentano invece il tentativo di un creare una sorta di team che prenda in carico il paziente al fine di fornire un'assistenza il più possibile globale e personalizzata.

Il follow - up telefonico messo in atto dall'U.O è ritenuto idoneo da gran parte dei pazienti ma andrebbe comunque implementato.

Il successo della presa in carico messa in atto dall'U.O della Gastroenterologia sta proprio nell'attenzione verso il lato umano, che ha aiutato i pazienti ad

accettare e a convivere più serenamente con questa “compagna”, e verso il benessere dell’individuo: tutto il personale coinvolto nel piano di cura attuale, sia medico che infermieristico, è stato reputato competente e scrupoloso.

Visti i risultati ottenuti con questo studio è possibile affermare che, nonostante il PDTA per le MICI non sia ancora stato approvato in Sardegna, l’assistenza erogata nei centri maggiormente all’avanguardia (seguendo l’esempio dell’U.O di Gastroenterologia) è in grado di tutelare il benessere dei pazienti nel lungo termine, grazie ad un’organizzazione assistenziale che sotto vari aspetti è simile agli steps previsti nel PDTA.

Infine, le criticità messe in evidenza dai pazienti, relative soprattutto al ritardo diagnostico e alla carenza di informazioni sulla patologia, potrebbero essere superate proprio grazie ad un PDTA per le MICI che fin dal sospetto clinico permetta una presa in carico efficace del paziente, poiché visite ed esami specialistici verrebbero svolti in tempi più brevi e verrebbe ritagliato del tempo da dedicare esclusivamente al “bisogno di sapere” del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. *Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products*. *J Clin Med*. 2020 Apr 28;9(5):1273. doi: 10.3390/jcm9051273; p.1.
2. *Grafico di prevalenza consultabile presso: consurapporto-pdta-mici-2014.pdf (cittadinanzattiva.it); (pag. 12).*
3. *Coordinamento Nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici. Sito ufficiale consultabile presso: https://www.cittadinanzattiva.it/.*
4. *Documento pubblicato sul sito ufficiale di Cittadinanza attiva e consultabile presso: https://www.cittadinanzattiva.it/notizie/salute/7597-ca-presenta-alle-regioni-i-pdta-su-malattie-reumatiche-e-gastrointestinali.html [ultimo accesso:02/10/2021] https://www.cittadinanzattiva.it/files/rapporti/salute/malattie_croniche_e_rare/rapporto-pdta-mici-2014.pdf (file pdf completo). [ultimo accesso :02/10/2021].*
5. *“Le malattie infiammatorie croniche intestinali in Sardegna”, consultabile presso: http://www.regione.sardegna.it/j/v/2568?s=387390&v=2&c=1250&t=1.*
6. *“Farmaci Biologici”, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); consultabile presso: https://www.aifa.gov.it/farmaci-biologici.*
7. *Farmaci per la malattia infiammatoria intestinale - Disturbi gastrointestinali; Manuali MSD Edizione Professionisti (msdmanuals.com); consultabile presso: http://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-gastrointestinali/malattia-infiammatoria-cronica-intestinale/farmaci-per-la-malattia-infiammatoria-intestinale.*

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) 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.

NORME PER GLI AUTORI

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

PER LE IMMAGINI

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

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 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. 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.

RULES FOR AUTHORS

RESPONSIBILITY OF THE AUTHORS

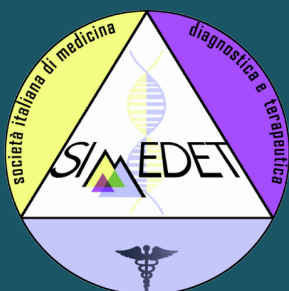
The responsibility of the statements contained in the articles lies with the individual authors.

FOR IMAGES

With regard to reproduction rights, SIMEDET declares itself available to regulate any charges relating to the images of which it was not possible to find the source.

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 / www.ijpdtm.it

E-mail: info@simedet.eu

presidente@simedet.eu

scientifico@simedet.eu

social@simedet.eu

ufficiostampa@simedet.eu