

Volume LXIII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2018-2019 304° DALLA FONDAZIONE

2018-2019

N. 3
Luglio
Settembre
2019

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur effigies
Aris si qua mentem progens, ad
Coniuncto, eloquio medica quantum unius arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademia-lancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2018-2019: 304° dalla fondazione
Vol. LXIII – n. 3 – Luglio-Settembre 2019

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA
Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
lancisi@aruba.it
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Simposio

26 marzo 2019

Storie e leggende della Scuola Chirurgica Romana

Moderatori: Raoul Borioni, Eugenio Santoro

- Luoghi e personaggi della Scuola Chirurgica Romana *III-264*
R. Borioni
- Raffaele Paolucci Conte di Valmaggiore 100anni dopol'affondamento della "Viribus Unitis" *III-274*
L. Gaspari
- Nascita e sviluppo della Cardiochirurgia a Roma ed in Italia *III-278*
A. Bellisario
- La Scuola Chirurgica Romana: Aureliano Puglionisi *III-283*
G. Guarnera

ECM "Cuore Polmone 2019"

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Direttore Scientifico: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Giovanni Minardi, Giovanni Peliti

Prima Giornata

2 aprile 2019

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giuseppe Munafò, Giovanni Minardi,
Giovanni Peliti, Franco Salvati, Giorgetta Gencarelli

- Lettura Magistrale: Micobatteriosi da Micobatteri non tubercolari *III-287*
A. M. Altieri
- Lo scompenso cardiaco. Alcuni dati epidemiologici *III-293*
G. Minardi, P. Mattacola
- Gestione condivisa dello scompenso cardiaco tra Medico di Medicina Generale e Cardiologo *III-298*
G. Peliti
- Scompenso cardiaco: Casi clinici *III-300*
C. Felici
- Un caso di scompenso cardiaco: gestione condivisa territorio-ospedale *III-307*
M. Leporelli
- Politerapia. Interazioni farmacologiche *III-310*
M. Carmignani, A. Volpe

Sindromi delle apnee notturne e disturbi cardiovascolari <i>L. De Lio</i>	<i>III-318</i>
Vaccini in Pneumologia e Cardiologia <i>S. D'Antonio</i>	<i>III-324</i>

Seconda Giornata**9 aprile 2019**

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giuseppe Munafò, Giovanni Minardi, Giovanni Peliti,
Franco Pasqua, Patrizia Scavalli, Simone Scarlata, Mariagioconda Zotti

Letture Magistrali: Le bronchiestasi: diagnostica radiologica <i>G. Pedicelli</i>	<i>III-333</i>
Patologia Polmonare Ostruttiva: Nuovi Trials Clinici <i>E. Li Bianchi, E. Cavalletti</i>	<i>III-336</i>
Gli antibiotici in Pneumologia <i>G. Munafò</i>	<i>III-339</i>
L'insufficienza respiratoria: aspetti fisiopatologici <i>C. Mollica</i>	<i>III-345</i>

Celebrazione della Settimana per la Cultura**16 aprile 2019****Conferenze**

'Ricordo di Solferino': un libro scuote le coscienze di tutto il mondo (nascita della Croce Rossa Internazionale) <i>F. Liguori</i>	<i>III-362</i>
Un modo tutto africano di affrontare la traumatologia <i>P. Ortensi, S. Carbone, V. Monti</i>	<i>III-365</i>
Trascrizione del manoscritto lancisiano 149: 'Giornale dell'ultima infermità di S.M. Innocenzo XI' <i>P. Ricca</i>	<i>III-371</i>
La pianta della canapa: una storia, una realtà <i>R. Russo</i>	<i>III-403</i>

Premio Giovanni Maria Lancisi per l'Anno Accademico 2017-2018

Tesi di Laurea: Cross-talk tra muscolo e cartilagine: l'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica attraverso l'inattivazione dei pathway p38/ERK MAPK in vitro (Sintesi) <i>L. Ambrosio</i>	<i>III-415</i>
---	----------------

- Tesi di Laurea: TACS modulation of Human Motor Cortex specific networks (Sintesi) *III-430*
D. Norata
- Tesi di Laurea: La neuronavigazione nelle stabilizzazioni spinali del distretto toraco-lombare (Sintesi) *III-441*
C. Perrone
- Tesi di Laurea: La concentrazione sierica di Vedolizumab è predittiva degli outcome clinici ed endoscopici nelle malattie infiammatorie intestinali (Sintesi) *III-456*
V. Solitano

Simposio

26 marzo 2019

Storie e leggende della Scuola Chirurgica Romana

Moderatori: Raoul Borioni, Eugenio Santoro

Luoghi e personaggi della Scuola Chirurgica Romana

R. Borioni

Le radici storiche

La Chirurgia a Roma ha radici antiche. Il chirurgo romano esercitava la libera professione nel Foro Romano nelle *Taberne mediche*, che pur non costituendo veri e propri luoghi per il ricovero, potevano offrire la possibilità di un periodo in breve osservazione dopo la cura chirurgica. Sull'isola Tiberina viene edificato nel 296 a.C. il Tempio di Esculapio, ben presto utilizzato per la cura delle ferite dei soldati e dei gladiatori, figure socialmente rilevanti nella vita romana.

I chirurghi dell'epoca romana a noi più noti sono **Aurelio Cornelio Celso (25 a.C. – 50 d.C.)**, autore del *“De Medicina”* (8 libri), il più antico documento medico occidentale dopo Ippocrate; **Galeno di Pergamon (129 – 199 d.C.)**, chirurgo dei gladiatori e medico della nobiltà romana, autore di 9 libri di anatomia, 17 di fisiologia, 6 di patologia, 14 di clinica e 30 di farmacologia; **Antillus (II sec. d.C.)**, primo chirurgo vascolare (cura degli aneurismi); **Leonida di Alessandria (II sec. d.C.)**, responsabile del miglioramento di alcune tecniche operatorie (amputazione, drenaggio di ascessi, cauterizzazione).

Per lo sviluppo di luoghi adibiti oltre che alla cura, anche all'assistenza continuativa degli infermi, occorre attendere l'VIII secolo d.C., quando viene fondata la **“Schola Saxonum”**, concepita inizialmente per il ricovero dei pellegrini anglosassoni che si recavano in visita a Roma. L'edificio rappresenta il nucleo originario del futuro **Ospedale Santo Spirito**, edificato per volere di Innocenzo III nel 1198 (l'Ospedale era chiamato inizialmente Santa Maria in Saxia), ampliato e modernizzato da Sisto IV nel 1471. Successivi al Santo Spirito sono **l'Ospedale del Santissimo Salvatore** (futuro San Giovanni), edificato nel 1333 sulle basi di un vecchio ospizio del 1216, proprietà della Confraternita del SS. Salvatore, **l'Ospedale San Giacomo** (1339), **l'Ospedale di Santa Maria della Consolazione** (1506) e **l'Ospedale San Giovanni Calibita** (1585), il cui nucleo originario era la Confraternita di soccorso ai malati secondo la regola di San Giovanni di Dio (Fatebenefratelli), realizzata per iniziativa di Frà Pietro Soriano e Gregorio XIII. Tutti questi luoghi di cura avevano simili origini, vale a dire si trattava di strutture inizialmente ideate per il ricovero dei pellegrini e progressivamente trasformate in istituti di ricovero e cura. Per ovvie ragioni pratiche, questi nosocomi furono realizzati in vicinanza del fiume Tevere e dei principali assi viari della città (Fig.1), al fine di consentirne la raggiungibilità ed un'agevole gestione commerciale (trasporti fluviali).

Le origini della Scuola Chirurgica Romana

Le radici storiche della chirurgia romana sono ben riconoscibili negli ospedali della città. Il nucleo dell'**Ospedale Santo Spirito (1198)** rappresenta in questo senso un luogo importante della sanità romana. Posizionato sull'asse fluviale, l'ospedale risultava facilmente raggiungibile dai pellegrini sassoni che si recavano in visita a Roma. La trasformazione in luogo di cura, avvenuta per volere di Innocenzo III nel 1198, lo rese la sede più importante per il ricovero e la cura delle patologie di interesse medico e chirurgico.



Fig.1: Distribuzione topografica dei più antichi Ospedali della città

Anche l'**Ospedale San Giacomo degli Incurabili (1339)** rappresenta un importante nosocomio dell'Urbe. Edificato in prossimità dello scalo portuale di Porto di Ripetta, in vicinanza della porta principale della città, la settentrionale Porta Flaminia (Porta del Popolo), costituiva un polo ideale per i pellegrini. Nel 1515 fu elevato a rango di Arcispedale, specializzandosi nella cura del "Morbo Gallico" (sifilide) utilizzando il "legno santo" (guaiaco delle Antille), che raggiungeva il nosocomio dal vicino porto di Ripetta.

Negli Ospedali Santo Spirito e San Giacomo è nata la Chirurgia romana. La cattedra di Clinica Chirurgica della Regia Università ha avuto sede nella sala dell'Accademia Medica dell'Ospedale Santo Spirito e nel Teatro Anatomico intitolato a Giovanni Maria Lancisi, eretto per volere di Papa Pio VI nel 1870 all'interno dell'Arcispedale San Giacomo in Augusta. Illustri medici hanno esercitato in questi 2 importanti nosocomi: **Giovanni Tiracorda**, gli archiatri **Giovanni Maria Lancisi (1654-1720)** e **Giorgio Baglivi (1668-1707)**, i chirurghi **Giuseppe Sisco (1748-1830)**, titolare di Anatomia Chirurgica e Clinica Chirurgica nel 1816, **Giuseppe Costantini (1801-1871)**, Direttore della Clinica Chirurgica dell'Università Pontificia dal 1851 al 1870, **Giuseppe Corradi (1830-1907)** e **Costanzo Mazzoni (1823-1885)**. Mazzoni, chirurgo esperto laureato a Roma e perfezionato in Francia, altrimenti noto come "il chirurgo della cannuccia", avendo con un'ardimentosa tracheotomia d'urgenza salvato la vita ad un giovane in asfissia, è il vero caposcuola della chirurgia romana, a cui afferiranno le nuove leve chirurgiche della città, *in primis* **Francesco Durante**.

Anche l'**Ospedale di Santa Maria della Consolazione (1506)**, annesso all'omonima chiesa, merita di essere ricordato in ambito chirurgico, soprattutto come esempio di "ospedale aperto". La popolazione vi si rivolgeva principalmente per la cura delle ferite. Professori e primari vi tenevano lezioni di Chirurgia e, in occasione della Quaresima, effettuavano dimostrazioni anatomiche pubbliche, accompagnate da dissertazioni. **Mariano Santo (1488-1577)**, **Cesare Magati (1579-1647)** e **Giovanni Guglielmo Riva (1627-1677)**, sono alcuni tra i più valenti chirurghi che esercitarono la professione alla Consolazione. Il chirurgo più noto che frequentò l'Ospedale fu **Bartolomeo Eustachi - Eustachio (1500-1574)**, noto anatomista, che aveva studiato all'Archiginnasio della Sapienza le *"diverse branche dell'arte del guarire e più particolarmente quelle che hanno per oggetto la conoscenza del corpo umano"*.

Il XX secolo: la Scuola Universitaria

Agli inizi del '900, la Scuola Chirurgica Romana si trasferisce al Policlinico Umberto I (Fig. 2). Il grande clinico **Guido Baccelli (1830-1916)** è il principale attore nella nascita del Policlinico, la cui prima pietra viene posta nel 1888. Partecipa alla realizzazione del Policlinico anche un protagonista indiscusso della chirurgia romana, **Francesco Durante (1845-1934)**, allievo di Mazzoni, ufficiale-medico durante la guerra franco-prussiana del 1870, rilevante "palestra chirurgica" per molti medici dell'epoca, si perfeziona chirurgicamente a Vienna (Billroth), Berlino (Virchow), Londra (Lister) e Parigi (Ranvier).



Fig. 2: Il Policlinico Umberto I, in cui agli inizi del '900 venne trasferita la Clinica Chirurgica ed alcuni reparti ospedalieri

Durante è nominato Direttore di Patologia Chirurgica nel 1879 e di Clinica Chirurgica nel 1885. La sua attività chirurgica si svolge, almeno fino al 1886, presso l'Ospedale San Giacomo, ove insegna nel leggendario teatro anatomico "Giovanni Maria Lancisi", e successivamente nell'Istituto Chirurgico, edificio situato al Gianicolo in via Garibaldi. Francesco Durante trasferisce la Clinica Chirurgica nel Policlinico Umberto I nel 1904 (Fig. 3).



Fig. 3: Il timpano della Clinica Chirurgica dell'Università, dove viene rappresentata la Scuola di Joseph Lister (1827-1912)

L'eredità di Durante è raccolta nel 1920 da **Roberto Alessandri (1867-1948)**, già primario ospedaliero dell'Ospedale San Giacomo dal 1902, nonché Docente di Patologia Chirurgica della Regia Università. Alessandri è il modernizzatore della Clinica Chirurgica, sia da un punto di vista strutturale (ampliamento della clinica a 90 letti, biblioteca, laboratori, sala sperimentale, museo), che funzionale (autonomia organizzativa, sezione di radiodiagnostica e radioterapia). Alla cattedra di Alessandri si succederanno in Clinica Chirurgica: nel 1938 **Raffaele Paolucci (1892-1958)**, pioniere della Chirurgia Toracica, Gastrica e Cardiovascolare, ed **Ettore Ruggieri (1925-1978)**, suo allievo, che diventerà Patologo e Clinico Chirurgo a Napoli, istituendo una scuola di rilievo.

Alla scomparsa improvvisa di Paolucci nel 1958, la Clinica Chirurgica viene affidata a **Pietro Valdoni (1900-1976)**, già assistente nella Clinica Chirurgica di Roberto Alessandri, che torna a Roma dopo essere stato chiamato a dirigere la Clinica Chirurgica di Cagliari (1938), Modena (1940) e Firenze (1943). Nel 1946 dirige l'Istituto di Patologia Chirurgica, fino al 1959, quando assume il ruolo di Direttore della Clinica Chirurgica, reso vacante dalla scomparsa di Paolucci. Al pari di Alessandri, Valdoni aggiorna strutturalmente i luoghi ove viene praticata ed insegnata la Chirurgia all'Università, inaugurando nel 1956 l'edificio della nuova Patologia Chirurgica, sede della Clinica Chirurgica dal 1959, (4 sale operatorie, 200 letti di degenza, 3 sezioni radiologiche, di cui una dedicata all'angiografia, servizi di Medicina Nucleare, Endoscopia ed Istopatologia), rinnovando al contempo i vecchi edifici della Clinica Chirurgica di Durante, Alessandri e Paolucci (3 sale operatorie, letti di degenza per Cardiocirurgia, servizio di Emodinamica, Centro di Rianimazione, Servizio di Cardiolistimolazione, camera iperbarica e laboratorio di Chirurgia sperimentale).

Nel 1959 ritorna a Roma **Paride Stefanini (1904-1981)**, anch'egli formatosi alla Scuola di Alessandri, dove aveva assistito Valdoni nello storico intervento di embolectomia polmonare nel 1935. Nei primi anni la sua carriera è di stampo ospedaliero, lavorando all'Ospedale San Giacomo, per poi divenire Primario Chirurgo all'Aquila nel 1940, Professore Ordinario di Chirurgia a Perugia nel 1948 ed a Pisa nel 1957. Stefanini viene chiamato a Roma a dirigere la Cattedra di Patologia Chirurgica (1959), che verrà trasformata in II Clinica Chirurgica da Valdoni nel 1966. Stefanini è un chirurgo poliedrico, esperto in tutti campi della Chirurgia, ma particolarmente votato alla Chirurgia Toracica – è tra l'altro uno dei maggiori promotori della Società Italiana di Chirurgia Toracica - ed alla Chirurgia dei Trapianti, della quale sarà un pioniere.

L'eredità della Scuola Chirurgica Romana

Il '900 ha rappresentato la "golden age" della Scuola Chirurgica Romana, che si sviluppa grazie alle figure carismatiche di Durante ed Alessandri, raggiungendo il suo massimo splendore con i loro successori. Le sale operatorie del Policlinico sono frequentate da molti medici provenienti da ogni parte d'Italia, per apprendere tecniche chirurgiche, frutto di solide basi scientifiche, attratti dalla personalità dei Maestri e dalla loro valenza professionale. Raffaele Paolucci, Pietro Valdoni e Paride Stefanini formano numerosi allievi, che svilupperanno la Chirurgia specialistica e che si distribuiranno successivamente in molte prestigiose sedi universitarie ed ospedaliere italiane (Fig. 4). Le cattedre chirurgiche del Policlinico saranno affidate ad allievi di Paolucci (**Giovanni Marcozzi, Giorgio Di Matteo**), Valdoni (**Paolo Biocca, Gianfranco Fegiz, Sandro Tagliacozzo, Luciano Provenzale, Attilio Reale, Pieragostino Gioffré, Piero Mazzoni e Corrado Manni, Silvano Becelli, Sergio Stipa**) e Stefanini (**Raffaello Cortesini, Costante Ricci, Giorgio Ribotta, Emanuele Lezoche, Paolo Fiorani, Fabrizio Benedetti Valentini**). Inoltre, a partire dagli anni '60, numerosi chirurghi formati alla Scuola Romana, migreranno verso i reparti ospedalieri: **Dante Manfredi (1923-2007) ed Ettore Ruggieri (1925-1978)**, entrambi allievi di Paolucci, andranno a dirigere importanti divisioni chirurgiche, rispettivamente all'Istituto dei Tumori Regina Elena e all'Ospedale Carlo Forlanini, imitati in seguito da **Eugenio Santoro**, proveniente dalla scuola di Stefanini, **Giorgio Zeri**, proveniente dalla scuola di Valdoni, **Roberto Tersigni**, proveniente dalla scuola di Sergio Stipa, **Mario Giordani**, proveniente dalla scuola anatomo-chirurgica di **Ugo Emanuele Scavo**. Questi ed altri andranno a ricoprire ruoli non universitari, nei quali trasferiranno lo spirito universitario che ha contraddistinto la loro formazione, rinnovando la gestione dei reparti, dando impulso alle innovazioni ed alle nuove tecnologie, avviando la ricerca, fino ad essere parte attiva in associazioni scientifiche ed iniziative didattiche.

L'influenza della Scuola Chirurgica Romana è riconoscibile infine anche nell'attività di molti chirurghi che la frequentarono e che successivamente opereranno in realtà diverse da quella universitaria ed ospedaliera. Tra questi, merita menzione la figura di **Raffaele Garofalo (1922-2006)**, che a Roma apprese da Paolucci e Valdoni le basi della Chirurgia moderna, intuendo l'importanza del concetto di specializzazione del team chirurgico. In un ambito che gli era più congeniale, quale quello della sanità privata convenzionata, Raffaele Garofalo riprodusse un modello simil-universitario di Clinica Chirurgica, indirizzando progressivamente i suoi giovani allievi alle varie branche specialistiche, che si andavano via via sviluppando nella seconda metà del XX secolo, aggiornando tecnologicamente le proprie cliniche, fino a renderle del tutto idonee all'alta specialità.

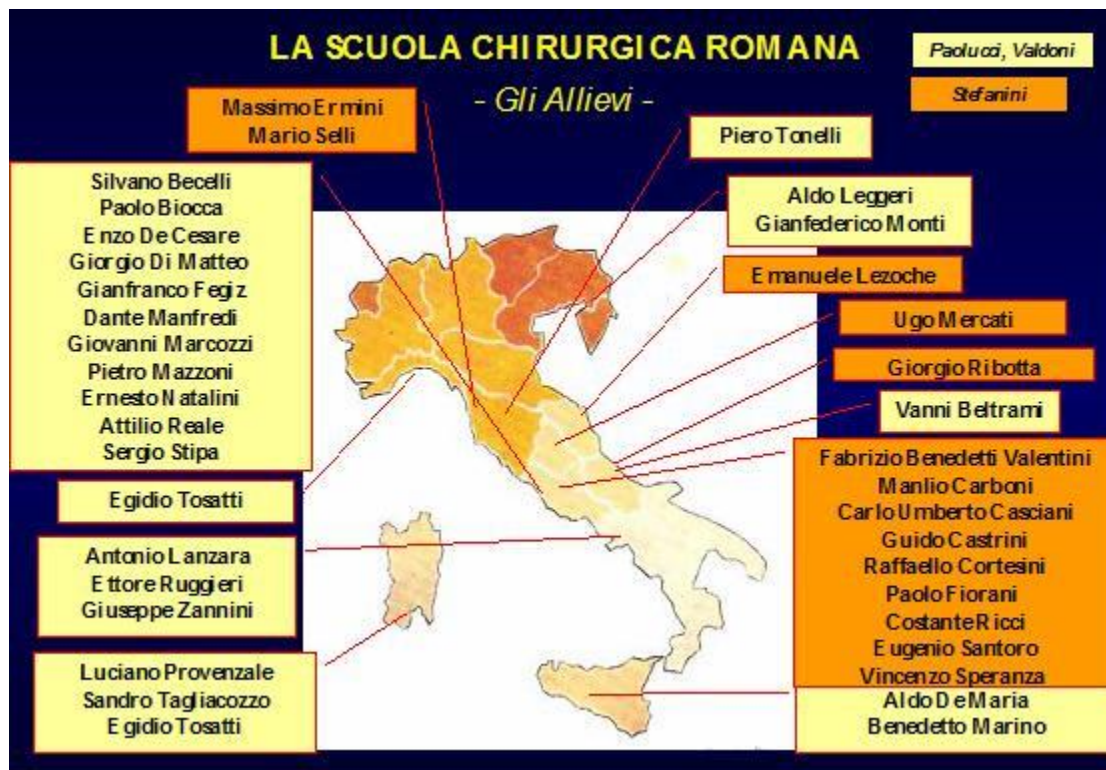


Fig. 4: Distribuzione geografica degli Allievi della Scuola Chirurgica Romana

La tradizione chirurgica ospedaliera

Gli ospedali romani per molti anni sono stati sedi ideali per l'insegnamento della Chirurgia ad opera di grandi maestri, quali Costanzo Mazzoni, Francesco Durante, Roberto Alessandri e Raffaele Bastianelli, prima del trasferimento dei reparti chirurgici al Policlinico Umberto I, avvenuto all'inizio del '900. Gli ospedali romani hanno una grande tradizione chirurgica, rappresentata nei primi 50 anni del secolo da valenti operatori, quali **Guido Egidi (1883-1949)**, **Cesare Antonucci (1885-1964)**, **Vittorio Puccinelli (1890-1951)** e **Angelo Chiasserini (1897-1949)**, chirurghi talmente preparati da competere con i colleghi universitari. Nell'ambito di questa importante tradizione ospedaliera, **Raffaele Bastianelli (1863-1961)** è universalmente riconosciuto come il testimone più autorevole. Figlio di un medico dell'Ospedale Santo Spirito, si laurea nel 1887 e lavora al San Giacomo, allievo di Francesco Durante. Nel 1896 è primario chirurgo all'Ospedale della Consolazione, dal quale si sposta successivamente nei reparti ospedalieri del Policlinico. Nella 49° adunanza della Società Italiana di Chirurgia, presieduta da Bastianelli a Roma il 22 ottobre 1947, egli riafferma tutto l'orgoglio ed il valore della Chirurgia ospedaliera che rappresenta: *Ma io sento invece che la mia nomina è il riconoscimento dell'opera dei chirurghi ospedalieri d'Italia e di Roma, dei quali sono il più vecchio rappresentante. E perciò, mentre dò il benvenuto ai professori, ai maestri, agli amici, con il rispetto e con quell'ossequio che è doveroso, mi rivolgo con sentimenti di fratellanza e di profondo affetto a tutti i chirurghi e medici d'Italia che negli ospedali grandi e piccoli lavorano con coscienza, con amore, e la cui abilità e dignità è pari alla loro coraggiosa umiltà, al loro*

silenzio. Non vi è dubbio che Raffaele Bastianelli debba essere considerato l'emblema del moderno chirurgo ospedaliero, dotato di capacità tecniche d'alto livello e notevole intuito scientifico, modello ideale negli anni a venire.

All'entrata in funzione dei reparti chirurgici del Policlinico Umberto I, avvenuta agli inizi del secolo, e con la migrazione di alcuni reparti ospedalieri in quella sede, primo fra tutti quello di Raffaele Bastianelli dall'Ospedale Santa Maria della Consolazione, la vocazione didattica negli ospedali viene progressivamente perduta, in favore di una funzione fondamentalmente pratica: l'edificazione dell'Ospedale del Littorio, in seguito noto come San Camillo, avvenuta nel trentennio fascista, la ristrutturazione del Forlanini e l'edificazione successiva di altre strutture ospedaliere negli anni '50 avranno fondamentalmente un obiettivo assistenziale. In questi ospedali opereranno valenti personalità chirurgiche: **Giuseppe Grassi (1913-1980)**, che lega inizialmente la sua storia chirurgica al padiglione Morgagni dell'Ospedale San Camillo, per divenire, dopo anni di primariato a Trieste, Primario nell'Ospedale San Giovanni; **Guido Chidichimo (1912-1998)**, che si laurea alla Sapienza nel 1935 e che si forma professionalmente in ambito ospedaliero, nell'ambito della Chirurgia Generale, per dedicarsi successivamente all'inizio degli anni '60 alla Cardiocirurgia ed alla Chirurgia Vascolare insieme a **Giorgio Rabitti**, avviata inizialmente al San Giacomo e proseguita dal 1968 all'Ospedale San Camillo; **Carlo Marcelletti (1944-2009)**, laureato all'Università Cattolica e perfezionato in Cardiocirurgia in Europa e negli Stati Uniti, Direttore della Cardiocirurgia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù fino al 1995, dove eseguirà il primo cardiotrapianto in Italia su un bambino di 4 mesi (1989).

L'Università Cattolica ed il Policlinico Gemelli

Anche l'Università Cattolica, che entra nel panorama universitario della città agli inizi degli anni '60, riveste un ruolo significativo nella chirurgia romana. **Aureliano Puglionisi**, allievo del grande Edmondo Malan, è il Direttore del neonato Istituto di Patologia Chirurgica, che costruisce su solide basi universitarie. In Patologia Chirurgica si costituiscono gruppi di lavoro nel campo della Chirurgia digestiva ed epatobiliare, Chirurgia Toracica, Chirurgia Vascolare, Chirurgia Endocrina. Puglionisi, affiancato da **Vincenzo Di Giovanni**, anch'egli allievo di Malan, trasferisce nel suo istituto un'autorevole tradizione di Chirurgia Vascolare, affiancando sul panorama romano gli allievi di Paolucci, Valdoni e Stefanini.

Anche **Giancarlo Castiglioni (1921-1994)**, proveniente dalla Scuola Chirurgica milanese e padovana, titolare dell'Istituto di Clinica Chirurgica, istituisce una importante Clinica Chirurgica universitaria, orientata scientificamente e didatticamente agli innovativi temi dei trapianti, dello shock e del trauma, oltre che agli ambiti chirurgici usuali. Inizialmente associato alla Clinica Chirurgica di Castiglioni, ma di provenienza dalla scuola padovana di Vittorio Pettinari, **Francesco Crucitti (1930-1998)** rappresenta una rilevante figura del panorama chirurgico romano. La sua notorietà è legata alla coraggiosa operazione al Santo Padre Giovanni Paolo II, in seguito all'attentato di Piazza San Pietro il 13 maggio 1981, ma anche ai molti interventi eseguiti in ambito di chirurgia generale e specialistica per più di vent'anni, negli istituti di Semeiotica e di Clinica Chirurgica. Da un

punto di vista scientifico, a parte la mole di lavoro svolta a Padova in tema di Chirurgia del timo e Chirurgia Urologica, Crucitti si appassionò ai temi della Chirurgia Oncologica ed alle metodiche sempre più specializzate di assistenza al paziente chirurgico critico.

Le Società Scientifiche

Il rapporto tra la Chirurgia romana e le società scientifiche è antico e profondo. La **Società Italiana di Chirurgia** viene fondata a Roma nel 1882, un anno dopo la società tedesca ed un anno prima di quella francese. Il primo Congresso Nazionale si tiene a Roma nel 1883, nella sala dell'Accademia Medica dell'Ospedale Santo Spirito, ove aveva allora la sede principale la Cattedra di Clinica Chirurgica della Regia Università, diretta da Costanzo Mazzoni, presidente della neonata società. Dopo Mazzoni, gli altri esponenti della chirurgia romana che rivestiranno il ruolo presidenziale sono: Durante, Alessandri, Paolucci, Valdoni, Stefanini, Biocca, Fegiz, Di Matteo, Santoro, De Antoni e Tersigni. Eugenio Santoro, nell'allocuzione al 100° congresso della Società, afferma: *La storia della Società Italiana di Chirurgia è fortemente intrecciata con quella della nostra Città Capitale. Nove dei trentadue Presidenti che mi hanno preceduto sono professionalmente romani tutti Clinici Chirurghi della Sapienza. Nessun'altra Università Italiana tanto ha avuto e tanto ha dato alla nostra Società. [...] L'intreccio tra Roma e la Chirurgia è poi particolarmente intenso a livello Congressuale. 51 dei nostri 100 Congressi hanno avuto luogo a Roma, compreso l'odierno di cui va il merito a Giorgio Ribotta, con il ringraziamento di tutti noi.*

L'ambiente culturale romano e la necessità innata da parte dei chirurghi di scambiarsi esperienze hanno determinato la costituzione di altre società scientifiche nella capitale: la **Società Romana di Chirurgia**, costituita nel 1929, di matrice universitaria; l'**Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani**, costituita nel 1980, di matrice ospedaliera a carattere nazionale; il **Laboratorio di Studi di Chirurgia**, costituito nel 1983, su iniziativa di Mario Giordani, successivamente trasformato in **Fondazione Roma Chirurgia** (1992), confluito con il Centro Europeo di Ricerche Mediche Applicate della Fondazione Europea Dragan, fondata nel 1950; l'**Associazione Incontri Clinici della Vecchia Roma**, costituita nel 1985 presso l'Ospedale San Giacomo, su iniziativa di Enrico Fedele.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bastianelli R. Inaugurazione al Congresso. In: Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia, Vol. 2, 49° Congresso Nazionale, 1947 22-25 ottobre, Roma. Roma: Edizioni Allulli C.R.E.A., 1947.

Borioni R. La chirurgia a Roma nei 150 anni dell'Unità d'Italia (1861-2011). *Chirurgia* 2013; 26: 49-59.

Di Matteo G. Cent'Anni di Policlinico. La Chirurgia. In: Serarcangeli C. Policlinico Umberto I: un Secolo di Storia. Roma: Casa Editrice "La Sapienza", 2006; 208-22.

Di Matteo G. Rievocazione di Raffaele Paolucci. *Annali Italiani di Chirurgia* 1992; 63: 835-9.

Felici A, Spoletini F. *Chirurgia a Roma: dalle Origini ai Giorni Nostri*. Roma: Società Editrice Universo, 1983.

Garofalo ML. *Ca Ira! Ce la faremo! La straordinaria Storia di Raffaele Garofalo*. Roma: Gremese Editore, 2010.

Giordani MM. *Da Placozoo (Trichoplax Adhaerens) a Modernizzatore*. Milano: Edizioni Nagard, 2006; 262-6.

Lo Russo R, Actis Dato GM. *Il Contributo Italiano alla Medicina Cardiovascolare ed alla Cardiochirurgia*. Roma: Associazione Italiana di Chirurgia Cardiaca, 2011.

Marino I. *Idee per diventare Chirurgo dei Trapianti*. Bologna: Zanichelli Editore, 2007.

Santoro E, Ragno L. *Cento Anni di Chirurgia*. Roma: Edizioni Scientifiche Romane, 2000.

Ziparo V. *La Clinica Chirurgica: la Storia e la Scuola*. In: Serarcangeli C. *Policlinico Umberto I: un Secolo di Storia*. Roma: Casa Editrice "La Sapienza", 2006; 191-205.

Dott. Raoul Borioni, Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: raoulborioni@alice.it

Raffaele Paolucci Conte di Valmaggione 100 anni dopo l'affondamento della “Viribus Unitis”

L. A. Gaspari

Raffaele Paolucci nacque a Roma il primo giugno 1892 da Nicola, ufficiale della Regia Marina nativo di Orsogna, e da Rachele di Crecchio che era nata a Castrovillari perché il padre Antonio, nativo di Lanciano, esercitava la funzione di pretore. Egli si definiva quindi un perfetto abruzzese della provincia di Chieti. Nel 1910 si iscrisse alla facoltà di Medicina dell'Università di Napoli interrompendo le lezioni per adempiere come volontario al servizio militare nella Compagnia di Sanità Militare dove fu nominato sergente. Il 4 aprile 1916 si laureò a pieni voti e con lode. Della sua partecipazione alla prima Guerra Mondiale diremo in seguito.

La carriera accademica e politica

Nel 1919 fu congedato dall'esercito con il grado di tenente colonnello. Il suo interesse preminente era la Chirurgia Generale e quindi frequentò le Cliniche Chirurgiche delle Università di Napoli e di Siena. Nel 1920 fu nominato assistente ordinario presso la Clinica Chirurgica di Modena. In questo periodo contribuì a fondare il reparto di Chirurgia dell'Ospedale di Lanciano. Alla attività chirurgica associava quella politica. Nel 1921 Dino Zanetti fonda l'associazione “Sempre pronti per la Patria e per il Re”. La associazione che contava 80.000 membri in tutta Italia era nota anche come Camicie Azzurre in quanto indossavano una camicia di colore azzurro Savoia. Paolucci divenne comandante generale di questa organizzazione comprendente reduci, mutilati e decorati. Era un raggruppamento pacifico e disarmato, creato per opporsi alle squadre fasciste. Questo elemento mette in chiaro il fatto che Paolucci, non fu mai fascista, era invece un ardente monarchico. Bisogna però tener conto che nel ventennio esisteva una diarchia tra Monarchia e Regime. Nel 1921 dietro insistenza di Giovanni Gentile pur non avendo ancora l'età legale (29 anni invece dei 30 richiesti) fu eletto deputato al parlamento tra le file del Blocco Nazionale costituito dai nazionalisti capitanati da Luigi Federzoni. Nel 1924, allora non esisteva l'aspettativa per gli incarichi parlamentari, conseguì la Libera Docenza in Patologia Chirurgica e nel 1925 ebbe l'incarico per la medesima disciplina nell'Università di Bari. Nel 1928 sposò Margherita, figlia del generale Pollio ex capo di Stato Maggiore dell'Esercito da cui ebbe Nicoletta che sposò il prof. Giovanni Marcozzi allora suo aiuto. Poiché Marcozzi divenne in seguito ordinario di Clinica Chirurgica a Perugia, alcune male lingue dissero che le pubblicazioni più importanti di Marcozzi erano quelle di nozze. In realtà con grande correttezza Paolucci allontanò il genero dalla Clinica Chirurgica e Giovanni Marcozzi divenne aiuto di Pietro Valdoni allora Patologo Chirurgo a Roma. La sua carriera si deve quindi a Valdoni e Marcozzi fu richiamato a Roma a ricoprire la cattedra di Semeiotica Chirurgica quando il suocero era ormai scomparso essendo deceduto all'improvviso a soli 66 anni nel 1958. Una famigerata legge fascista imponeva che tutti i dipendenti dello Stato e quindi anche i professori universitari si iscrivessero al Partito Nazionale Fascista, pena la decadenza dall'incarico. Quasi tutti i professori universitari, tranne dodici, si iscrissero al Partito facendo di necessità virtù, se si

può chiamare virtù il salvaguardare la propria posizione. Tra i dodici fu costretto nel 1931 a lasciare la cattedra il Clinico Chirurgo di Bologna Bartolo Nigrisoli che godeva di grande apprezzamento nella propria facoltà e nel mondo accademico chirurgico. Antonio Gasbarrini, patologo medico a Bologna, conterraneo ed estimatore di Paolucci convinse la Facoltà a chiamare il prof. Raffaele Paolucci ad occupare la cattedra lasciata libera da Nigrisoli. Questo fatto determinò in Paolucci un grande imbarazzo perché non voleva apparire come un soggetto che si era avvantaggiato per le altrui disgrazie. Per accettare la chiamata pretese di conoscere l'opinione del Rettore che era favorevole e si decise solo dopo che con grande generosità e nobiltà d'animo Nigrisoli tenne un discorso in facoltà favorevole alla di lui chiamata. Fino al 1943 fu riconfermato deputato nelle file del Partito Nazionale Fascista e dal 1924 esercitò la funzione di vice presidente della Camera dei Deputati. Nel settembre del 1935 fu richiamato alle armi e partecipò alla guerra di Etiopia al comando dell'ambulanza chirurgica speciale. Nell'ospedale da lui organizzato furono operati non soltanto i feriti italiani ma anche quelli abissini e pazienti della popolazione civile vittime di traumi e di malattie. Rientrato in Italia fu nominato colonnello e in seguito maggiore generale medico per meriti speciali. Durante il secondo conflitto mondiale fu richiamato in servizio operando presso la Direzione Generale della Sanità Militare della Marina mantenendo l'incarico sino all'8 settembre del 1943. Essendo, come abbiamo detto, monarchico e non fascista seguì il Re nel regno del Sud e riprese l'incarico di generale medico con il Regio Esercito. Con la nascita della Repubblica fu epurato per breve tempo da ogni incarico. Reintegrato nei diritti civili fu chiamato a dirigere la Clinica Chirurgica nell'Università di Roma. Autore di numerose pubblicazioni scientifiche e di un trattato di chirurgia in cinque volumi eseguì oltre trentamila interventi chirurgici. Dedicò i suoi interessi alla Chirurgia Addominale e Toracica ed era nota la sua accuratezza, atraumaticità ed eleganza mostrate durante le operazioni. Di grande cultura e dotato di una non comune capacità oratoria, teneva splendide lezioni di Clinica Chirurgica frequentate non solo da studenti e colleghi ma anche da personalità della cultura. Ebbe numerosi e valorosi allievi. Abbiamo già ricordato Marcozzi; tra i tanti dobbiamo ricordare due figure di grande spicco: Ettore Ruggeri Clinico Chirurgo a Napoli e Giorgio Di Matteo Clinico Chirurgo alla Sapienza, nonché pro-Rettore e Presidente della Società Italiana di Chirurgia, così come il suo maestro era stato Vice Presidente dell'International Society of Surgeons. Poiché gli invidiosi non mancano mai, un Primario Chirurgo del Policlinico abile anche a tentare di ferire con la lingua soleva definirlo come "l'affondatore che non sa affondare il duodeno" e durante le festività natalizie, comprata una zampogna da un pastore abruzzese, gliela regalò alludendo al fatto che gli abruzzesi non sono altro che pastori. Non sapeva evidentemente che quando Andrea Bafile, capitano abruzzese della Marina, caduto sul Piave, medaglia d'oro alla memoria fu tumulato alle pendici della Maiella Madre, gli elogi funebri furono tenuti da Paolucci e da D'Annunzio che erano tutt'altro che pastori. Ripresa anche l'attività politica, fu eletto senatore nella seconda legislatura e deputato nella terza per pochi mesi prima della morte; in quell'Aula sedevano vicini l'eroe abruzzese e la Medaglia d'oro Luigi Durand de la Penne che il 19 dicembre 1941 aveva affondato nel porto di Alessandria la corazzata inglese Valiant. In questo consesso conobbe Remo Gaspari, anche lui alla sua seconda legislatura, che ne riportò

una forte impressione come quella di un personaggio che metteva la sua attività di medico e di servitore della patria al di sopra di tutto. Riposa ad Orsogna secondo le sue volontà espresse alla madre in una lettera prima dell'impresa di Pola. Se fosse morto con onore voleva infatti essere sepolto ad Orsogna, da cui lo sguardo spazia dalla Maiella al mare.

Paolucci nella prima Guerra Mondiale

Richiamato in servizio il 4 gennaio 1915 e destinato ad un ospedale sito sul Carso, ottenne una medaglia di bronzo per meriti sanitari. Laureatosi in Medicina fu nominato tenente medico presso l'ottavo reggimento bersaglieri e, su sua richiesta, trasferito in Marina. Assegnato al comando superiore dei MAS guidato dal Capitano di Vascello Costanzo Ciano, partecipò allo sviluppo di tecniche di immersione subacquea allo sviluppo delle quali il suo contributo medico fu essenziale. Partecipò alla realizzazione di speciali mezzi d'assalto costituiti da torpedini semoventi chiamate mignatte ideate dal maggiore del genio navale Raffaele Rossetti. I due intrepidi marinai, dopo sette ore di immersione, penetrarono il 1 novembre 1918 nel porto di Pola e affondarono la nave appoggio Wien e la corazzata Viribus Unitis le cui ancore adornano ora l'ingresso del Ministero della Marina che dà sul Lungotevere. Collocati gli ordigni i due marinai emersero e avvertirono il comandante della corazzata che la nave sarebbe saltata in aria per cui facesse mettere in salvo i marinai. Non avendo i mezzi per procedere da soli gli austriaci chiesero dove esattamente era collocata la torpedine e al loro rifiuto Paolucci e Rossetti furono rinchiusi all'interno della nave da cui furono poi tirati fuori qualche minuto prima che si verificasse l'esplosione. Anche Durand de la Penne e il suo compagno Bianchi avvertirono Morgan, comandante della Valiant, che la nave era minata e che poteva mettere in salvo i marinai. Anche loro che si rifiutavano di dare ulteriori informazioni furono rinchiusi in una cabina. Gli Inglesi però, meno cavallereschi degli Austriaci, li lasciarono dentro fino all'affondamento della corazzata da cui si salvarono miracolosamente.

Paolucci e Rossetti, presi prigionieri e liberati il 5 novembre, furono insigniti della medaglia d'oro. A questa onorificenza per Paolucci vanno aggiunte una medaglia d'oro al merito della Croce Rossa Italiana e medaglie degli Stati Uniti, della Gran Bretagna, della Polonia e la Legione d'onore francese, tutte per meriti di guerra. Non mancò qualche critico che osservò che se le navi austriache non fossero state affondate sarebbero state preda di guerra e quindi Paolucci e Rossetti avevano affondato navi che stavano per diventare italiane. A prescindere dal fatto che il primo novembre, pur andando bene le cose per l'esercito italiano, non era ancora noto quando la guerra sarebbe finita, si devono considerare due cose. La prima è che Paolucci e Rossetti compirono una impresa di eccezionale difficoltà rischiando la propria vita. La seconda è che non è affatto detto che quelle navi sarebbero state consegnate all'Italia. Bisogna ricordare che il Presidente americano Wilson, il principale autore della "vittoria mutilata", si opponeva alla sovranità dell'Italia sull'Istria e sulla Dalmazia e sosteneva la creazione dello Stato Jugoslavo, che con molta probabilità si sarebbe appropriato di quelle navi che avrebbero continuato quindi ad essere una minaccia per la libera navigazione dell'Italia nell'Adriatico.

A dieci anni dalla scomparsa una statua fu eretta ad Orsogna in ricordo di Raffaele Paolucci. Alla inaugurazione del monumento erano tra gli altri presenti i Professori Di Matteo, Stefanini e Valdoni. La bella cerimonia fu presieduta dal Ministro delle Poste e dal Sottosegretario all'Interno, Spataro e Gaspari, entrambi abruzzesi.

Prof. Lucio Achille Gaspari, Professore Ordinario Emerito di Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

Direttore UOC Chirurgia Generale, Policlinico "Tor Vergata", Roma.

Per la corrispondenza: achille.gaspari@gmail.com

Nascita e sviluppo della Cardiocirurgia a Roma ed in Italia

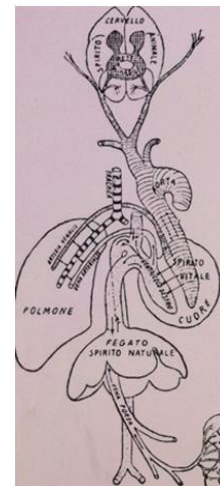
A. Bellisario



Galeno (138-210 D.C.)

L'Italia, oltre ad essere stata culla di eroi, poeti, artisti, è stata anche la patria di molti scienziati che hanno contribuito in maniera determinante alla nascita e allo sviluppo della moderna Cardiologia e Cardiocirurgia.

Da Galeno (138-201dc) che influenzò il sapere medico per i successivi 14 secoli con il suo "Pneuma", concetto fondamentale fisiologico, attraverso altri

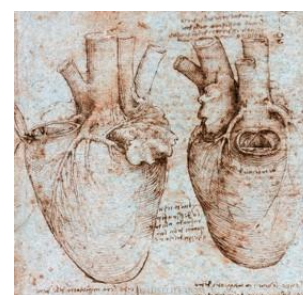


Pneuma:
Concetto Fisiologico

medici e studiosi dell'epoca, da Mondino de Liuzzi e Leonardo Da Vinci che scrisse i trattati di anatomia più celebri della storia, a Giovanni Maria Lancisi, Morgagni e Malpighi si arriva nell'era dell'Illuminismo dove alcuni scienziati italiani (Brentani, Testa, Scarpa) pongono con Murri e Cardarelli le basi per la nascita della moderna Cardiologia.



Leonardo Da Vinci (1452-1519)



Tavole Anatomiche

Lo sviluppo della Cardiocirurgia è stato molto lento perché l'organo "cuore" è stato per secoli ritenuto sede di "sentimenti" e vi è stata una diffusa convinzione, anche da parte di massime autorità accademiche della medicina, che la natura avesse posto il cuore oltre i limiti della Chirurgia.

A fine ottocento (8 gennaio 1896) per la prima volta nella storia della Chirurgia un chirurgo di Albano Laziale (Roma) Guido Farina (1868-1959) presso l'Ospedale di Santa Maria della Consolazione esegue una sutura diretta nel cuore in un paziente di trent'anni che aveva ricevuto una coltellata al quinto spazio intercostale determinando una emorragia cardiaca, e sempre nello stesso anno (7 settembre) a Francoforte il chirurgo

Ludwing Rehn riparò una ferita cardiaca da accoltellamento. È l'inizio della chirurgia cardiaca. In realtà si dovette aspettare alcuni decenni prima che tecniche anestesilogiche, chirurgiche, sepsi e antisepsi e di circolazione extracorporea ci consentissero di effettuare interventi a cuore aperto. Infatti all'epoca oltre alla mancanza di metodi diagnostici attendibili, la tecnica di sutura vascolare

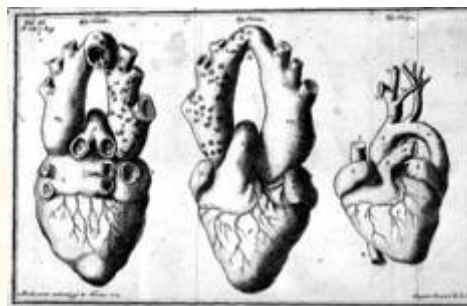


Giovanni Maria Lancisi
(1654-1720)



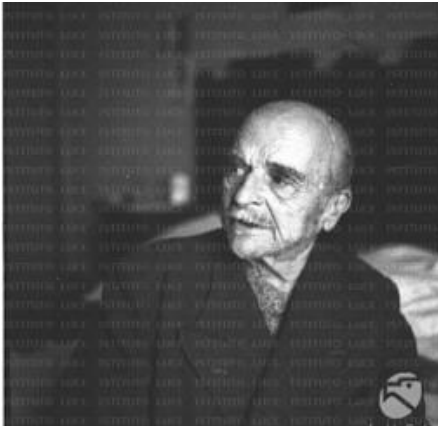
Tavole Anatomiche

era ai primordi, non esisteva la trasfusione di sangue e l'anestesia era ancora molto rudimentale. Tutti questi problemi furono gradualmente risolti e successivamente

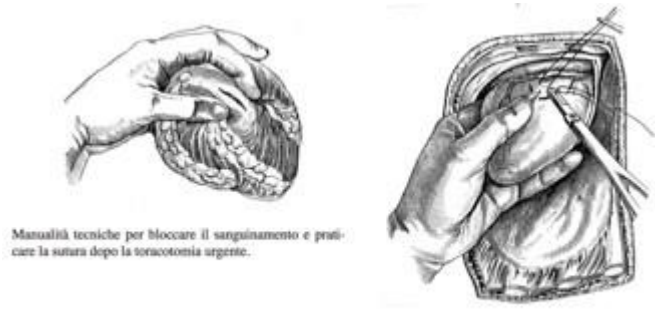


Vincenzo Malacarne (1744-1816) tavole anatomiche con malformazioni del cuore e dell'aorta

migliorati grazie al contributo di alcuni scienziati. Alexis Carrel elaborò la tecnica della sutura dei vasi che gli valse il premio Nobel del 1912. Ai primi del '900 Carl Landsteiner (Nobel 1930) identificò i gruppi sanguigni e chiarì il meccanismo immunologico alla base delle reazioni alle trasfusioni e successivamente scoprì anche il fattore Rh. Nel campo anestesilogico venne introdotta la intubazione endotracheale da parte di Meltzer e Auer che finalmente permetteva di aprire il torace senza che i polmoni collassassero. Nel 1929 W. Forssmann, basandosi su studi ed esperimenti di Montanari (Ravenna 1892-1971), eseguì il primo cateterismo su uomo (sé stesso) che gli valse il premio Nobel nel 1956.



Guido Farina (1868-1959)



Prima sutura del cuore 8 gennaio 1896

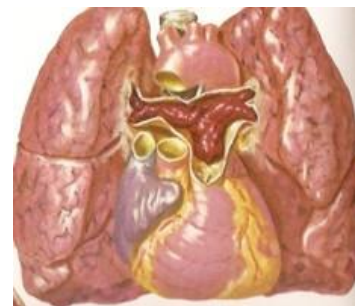
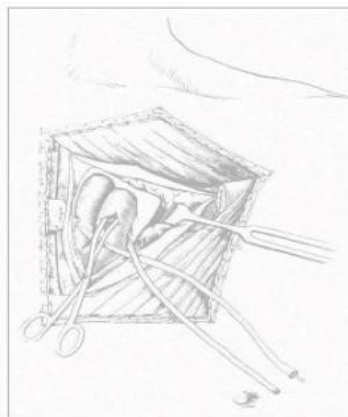
Quindi nei primi decenni del novecento tali progressi consentirono di affrontare con relativa sicurezza interventi sul torace e quindi anche il trattamento chirurgico di alcune cardiopatie. In Italia Pietro Valdoni (1900-1976) nel 1935 esegue il primo intervento di embolectomia polmonare (il primo in Italia e il nono al mondo). Il 20 febbraio 1951 Achille Mario Dogliotti (1897-1966) e Angelo Actis Dato a Torino eseguono la prima commissurotomia mitralica e il 7 agosto dello stesso anno la prima circolazione extracorporea nell'uomo. Quindi nasce la Cardiocirurgia come branca della Chirurgia Generale e viene inaugurato il 19 aprile 1952 il centro "Blalock" all'Ospedale le Molinette di Torino. Con l'avvento della circolazione extracorporea, tecnica sempre più affidabile e sicura, la Cardiocirurgia ebbe un notevole sviluppo e poté finalmente tra gli anni '60 e '70 realizzare la maggior parte degli interventi oggi adottati.



1. Angelo Actis Dato (1923-2012);
2. Pier Federico Angelino (1923-1985)

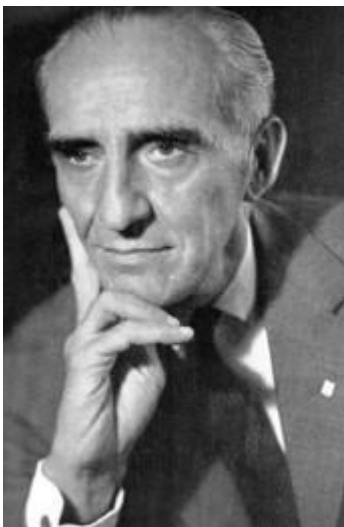


Pietro Valdoni (1900-1976)



Prima embolectomia polmonare in Italia 1935

A Roma abbiamo Pietro Valdoni (1900-1976). Triestino di nascita, nel 1918 si iscrive a Vienna, poi nel 1920 a Bologna e quindi a Roma dove si laurea nel 1924. L'anno successivo è assistente in Clinica Chirurgica diretta dal Prof. Roberto Alessandri. Nel 1938 insegna Clinica Chirurgica a Cagliari e nel 1939 a Modena e a Reggio Emilia. Nel 1941 dirige la Patologia Chirurgica a Firenze. Aneddoto: durante un bombardamento alleato nelle vicinanze del Policlinico Careggi, ove stava operando, continuò l'intervento senza il minimo segno di tensione, trasmettendo lo stesso obbligo morale a tutti i collaboratori e permettendo così di terminare l'intervento. Nel 1945 è a Roma come professore di Patologia Chirurgica. Nel 1948 presenta i primi casi di tetralogia di Fallot. Opera a cuore chiuso e poi a cuore aperto nel 1956. Nel 1935 in un paziente operato di ernia inguinale diagnostica una embolia polmonare e rapidamente esegue, aiutato da Paride Stefanini, una toracotomia ed embolectomia polmonare. L'intervento riesce ed è il primo in Italia e il nono al mondo. Valdoni eccelle in ogni campo della chirurgia ed è promotore insieme a Dogliotti di Torino della Cardiochirurgia in Italia. Nel 1964-1966 e 1971-1973 viene eletto Presidente della Società Italiana di Chirurgia. Nel 1967 e nel 1975 è Presidente del Consiglio Superiore della Sanità. Aneddoto: nel 1948 opera Palmiro Togliatti, segretario generale del PCI che a seguito di un attentato viene colpito da un proiettile al polmone. Valdoni esegue una toracotomia con estrazione del proiettile e sutura del polmone.



Achille Mario Dogliotti (1897-1966). Esegue prima commisurotomia mitralica in Italia nel 1951



Guido Chidichimo (1912-1998)



Carlo Marcelletti (1944-2009). Primo trapianto di cuore pediatrico in Italia nel 1989

Togliatti guarisce e Montanelli racconta che dopo la guarigione, quando questi ricevette la parcella, trovandola salata accompagnò il pagamento con queste parole: "ecco il saldo, ma è denaro rubato", al che il chirurgo avrebbe replicato: "grazie per l'assegno ma la provenienza non mi interessa". Guido Chidichimo (1912-1998), calabrese di Alessandria del Carretto (CS), si laurea a Roma nel 1935. La sua formazione professionale avviene in ambiente ospedaliero nell'ambito della Chirurgia Generale. Dopo un periodo di formazione in Francia (Parigi) e negli Stati Uniti (Houston-D. Cooley) all'inizio degli anni 60 avvia la Cardiochirurgia al San Giacomo per poi trasferirla nel 1968 al San Camillo. Si interessa di

valvulopatie ed in particolare all'impiego di protesi biologiche operando migliaia di cardiopatici e portando la Cardiochirurgia di tale nosocomio all'eccellenza. Nel 1977 si eseguono al San Camillo 991 interventi a cuore aperto. All'Ospedale Bambino Gesù abbiamo Carlo Marcelletti (1944-2009), marchigiano di Moie (AN). Si perfeziona in Inghilterra e poi negli USA, prima a Palo Alto (California) e poi alla Mayo Clinic. Nel 1978 fonda e dirige un centro di Cardiochirurgia Pediatrica ad Amsterdam (Olanda) e nel 1982 rientra in Italia per dirigere la Cardiochirurgia Pediatrica al Bambino Gesù di Roma fino al 1995. Ha effettuato il primo trapianto cardiaco in un bambino in Italia nel 1989.

Come abbiamo visto anche l'Italia attraverso studiosi medici e scienziati nel corso dei secoli ha dato un notevole contributo allo sviluppo della Medicina e della Cardiochirurgia. Quest'ultima branca della Chirurgia ha subito un rapido e straordinario sviluppo negli ultimi 50 anni. Molti interventi che prima erano considerati sperimentali sono divenuti di routine. La tecnologia ha certamente dato una nuova dimensione alla pratica della Cardiochirurgia, ma nell'abbracciare il futuro non bisogna dimenticare il passato.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Armocida G, Zonobio B. Storia della Medicina. 2 ed. Milano: Masson, 2002.

Bland EF. Surgery for mitral stenosis: a review of progress. *Circulation* 1952; 5: 290-9.

Botallo L. Observatio anatomica III. Vena arteriarum nutrix, a nullo antea notata. Van Horne J. Editor. Opera Omnia medica & chirurgica. Lugduni Batavorum: Ex officina Danielis & Abrami à Gaasbeck, 1660; 66-7.

Carrel A. Les anastomoses vasculaires et leur technique operatoire. *Union Med Can* 1904; 33: 521-7.

Cooley DA. The key that opened the door. Fifty years of open heart surgery. *Texas Heart Inst J* 2004; 31: 206.

Dogliotti GC, Actis Dato A. Indicazione e controindicazioni alla terapia chirurgica della stenosi mitralica. *Min Med* 1951; 42: 31.

Gibbon J.H. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Min Med* 1954; 37: 171-80.

Premuda L. Storia della Medicina. Padova: Cedam, 1960.

Tesler UF. Viaggio nel cuore: storia e storie della cardiochirurgia. Torino: UTET, 2012.

Dott. Alessandro Bellisario, U.O. Cardiochirurgia, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: abellisario59@hotmail.com

La Scuola Chirurgica Romana: Aureliano Puglionisi

G. Guarnera

All'inizio degli anni 60 venne inaugurata la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e nel 1964 venne ufficialmente aperto il Policlinico universitario "Agostino Gemelli" con il conferimento delle prime lauree nel 1967.

L'Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica era diretto dal Prof. Aureliano Puglionisi.

L'Istituto raggiunse presto notorietà per la Chirurgia di alto livello che veniva praticata in ambito vascolare, delle vie biliari, dell'apparto endocrino, del torace, dell'addome, in campo pediatrico. In particolare, la Chirurgia Vascolare era molto cara al Prof. Puglionisi, che l'aveva coltivata da anni sotto la guida del Suo Maestro, Prof. Edmondo Malan, universalmente riconosciuto come Padre della Chirurgia Vascolare Italiana. Il Prof. Puglionisi aveva pubblicato con il Prof. Malan lavori innovativi sulle malformazioni vascolari degli arti inferiori^{1, 2}.

Nel 1972 il prof. Puglionisi e i Suoi Allievi, nell'ambito del 64° Congresso della Società Italiana di Chirurgia, avevano curato una estesa ed esaustiva trattazione su "Problemi di terapia chirurgica delle trombosi venose acute degli arti inferiori", pubblicata sugli Atti della Società³. Con rigore metodologico e acume clinico, dopo aver preso in considerazione possibilità e limiti delle terapie anticoagulante e trombolitica, venivano delineate indicazioni (flebo-trombosi iliaco femorale con trombo flottante o refrattaria agli anticoagulanti o emboligena, phloegmasia coerulea dolens) e obiettivi (protezione dall'embolia polmonare, ripristino dell'integrità vasale con riduzione delle sequele post-trombotiche) della trombectomia venosa.

Venivano ampiamente discussi i problemi di tattica e tecnica operativa (che saranno poi ripresi in una successiva pubblicazione sul prestigioso Trattato di Tecnica Chirurgica della UTET)⁴, con particolare attenzione alla sequenza del posizionamento dei cateteri a palloncino.

In particolare veniva sottolineata l'importanza di conoscere la sede e l'estensione del trombo e l'epoca di insorgenza; inoltre si affermava che vi può essere una discrepanza tra l'inizio reale del processo trombotico e la sua manifestazione clinica, così che "non è raro constatare, all'intervento, delle forme miste in cui accanto ad una trombosi antica, organizzata, aderente alla parete venosa, non totalmente occludente, sono presenti dei trombi recenti, che hanno determinato l'ostruzione completa del lume venoso e l'insorgenza della sintomatologia clinica". Queste affermazioni appaiono assolutamente condivisibili oggi, che possiamo disporre di metodiche diagnostiche non invasive e raffinate come l'ecocolorDoppler, mentre allora la metodica di riferimento era solo la flebografia.

Pur nell'ambito dei limiti diagnostici dell'epoca e anche terapeutici (non si disponeva ad esempio di stent venosi per l'eventuale trattamento di stenosi residue), Puglionisi affermava che la trombectomia venosa poteva essere considerata il più valido mezzo di prevenzione dell'embolia polmonare e degli esiti a distanza dell'ostruzione venosa. Tale affermazione trova conferma e sostegno in recenti pubblicazioni^{5, 6}.

L'interesse e l'attenzione per le problematiche della Chirurgia venosa profonda si concretizzò in importanti lavori sia in campo sperimentale che clinico. Nel 1979 i Suoi Allievi pubblicarono un lavoro innovativo dal titolo: "Sostituzione della vena cava inferiore con protesi di Dacron a doppio velour. Studio sperimentale"⁷.

Le problematiche cliniche e tecniche relative alla chirurgia della vena cava inferiore furono riprese dal gruppo del Prof. Puglionisi nell'ambito di un Simposio sulle implicazioni vascolari in Chirurgia Generale durante l'82° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia nel 1980. In quella occasione, con l'auspicio di una sempre maggiore collaborazione tra Chirurgo Generale e Vascolare, venivano ridiscusse le difficoltà di una ricostruzione protesica della vena cava inferiore, soprattutto nel territorio sottodiaframmatico, a causa della bassa pressione vigente nel sistema venoso. Con ampia dovizie di illustrazioni e dettagli tecnici, venivano poi presentati casi di implicazioni della vena cava inferiore e superiore in Chirurgia Generale, di elezione e di urgenza⁸. In una successiva pubblicazione veniva presentata una casistica clinica sul trattamento della trombosi della cava inferiore con indicazioni per i differenti tipi di operazione e le loro modalità tecniche (trombectomia, clip cavale, ombrello di Mobin Uddin)⁹.

La scuola del Prof. Puglionisi ha rivolto una particolare attenzione alle sindromi da compressione neurovascolare dell'arto superiore, sottolineando e dimostrando come esse fossero sostenute da una anomalia morfo-dinamica complessa e che la responsabilità patogenetica fosse da attribuire, più che alle singole strutture, ad una alterazione statica o dinamica dei rapporti tra tali strutture. Dopo aver richiamato l'importanza della semeiotica fisica, veniva affermata l'importanza diagnostica dell'angiografia dinamica e il coinvolgimento nella propria casistica dell'asse venoso succlavio-ascellare. Alla luce dei reperti fisiopatologici, diagnostici e clinici venivano discusse le possibilità terapeutiche e affermata la validità dell'intervento di scalenotomia anteriore per via sopraclaveare, soprattutto nei casi da ostacolato deflusso venoso^{10, 11, 12}.

Questa fervente attività scientifica e clinica ha portato nel tempo a molti e importanti contributi di rappresentanti della Sua Scuola su argomenti relativi a trombosi venosa profonda, embolia polmonare, sindrome postflebitica, malattia venosa cronica, ulcera venosa¹³⁻¹⁹.

In conclusione, il messaggio culturale di un Maestro risiede nell'atteggiamento dell'uomo e del clinico di fronte alla malattia. L'osservazione, lo studio, il confronto, la prudenza e infine la decisione di un intervento, anche invasivo e aggressivo qualora le condizioni lo richiedano, da portare a termine con destrezza e risoluzione, costituiscono la strada da seguire.

La patologia venosa non comporta in genere quadri clinici spesso drammatici come quella arteriosa, ma non di meno è tendenzialmente cronica, può essere fatale, come nell'ambito del tromboembolismo venoso, o gravemente invalidante come nel caso della sindrome post-trombotica e dell'ulcera venosa. È quindi proprio in questa patologia che la diagnosi precoce e accurata e l'intervento terapeutico tempestivo e personalizzato possono donare la guarigione ai pazienti.

In questo campo l'opera di Aureliano Puglionisi costituisce una eredità da raccogliere e continuare a far vivere.

BIBLIOGRAFIA

1. Malan E, Puglionisi A. Congenital angiodysplasias of the extremities, I Generalities and classification; venous dysplasias. *J Cardiovasc Surg* 1964; 5: 87-130.
2. Malan E, Puglionisi A. Arterial, arterial and venous, and haemolympatic dysplasias. *J Cardiovasc Surg* 1965; 6: 255-345.
3. Puglionisi A, Di Giovanni V, Camilli S, Cina G. Problemi di terapia chirurgica delle flebotrombosi acute degli arti. In: *Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia. 74° Congresso Nazionale, 15-18 ottobre 1972, Roma. Padova: Piccin Editore, 1972; 1: 391-471.*
4. Puglionisi A, Di Giovanni V. Trombosi venose acute degli arti inferiori. In: *Trattato di tecnica chirurgica. Chirurgia Vascolare. Torino: UTET, 1980; 14/2: 1092-111.*
5. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1449-62.
6. Eklof B. Surgical thrombectomy for iliofemoral venous thrombosis revisited. *Vasc Surg* 2011; 54: 897-900.
7. Camilli S, Guarnera G, Cina G, Snider F. Sostituzione della vena cava inferiore con protesi di Dacron a doppio velour. *Studio sperimentale. Chirurgia e Patologia sperimentale* 1979; 27: 290-304.
8. Puglionisi A, Picciocchi A, Cina G, et al. Implicazioni delle vene cave in chirurgia generale. In: *Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia, 82° Congresso Nazionale, 27-30 ottobre 1980, Roma. Milano: Masson, 1980.*
9. Puglionisi A, Di Giovanni V, Snider F, Colli R, Cina G. Surgical treatment of thrombosis of the inferior vena cava. *J Chir (Paris)* 1983; 120: 481-6.
10. Puglionisi A, Di Giovanni V, Camilli S, Cina G, Snider F, Guarnera G. Sindromi compressive neurovascolari dell'arto superiore a carattere prevalentemente venoso. *Archivio di Chirurgia Toracica e Cardiovascolare* 1979; 1: 70-81.
11. Puglionisi A, Camilli S, Guarnera G. La sindrome neurovascolare dell'arto superiore. Risultati della terapia chirurgica. *Minerva Cardioangiologica* 1983; 31: 727-31.
12. Camilli S, Guarnera G. Terapia medica e chirurgica delle ostruzioni venose dell'arto superiore. *Minerva Angiologica* 1983; 8: 7-14.
13. Craig Miller D, Roon AJ. Diagnosi e trattamento delle malattie vascolari periferiche. Presentazione di A. Puglionisi, Traduzione di S. Camilli, G. Guarnera. Milano: Masson, 1985.
14. Camilli S, Guarnera G. L'insufficienza venosa profonda primaria e le possibilità della chirurgia ricostruttiva. Padova: Piccin, 1991.
15. Camilli S, Guarnera G. Surgical reconstruction in deep venous insufficiency. *Phlebologie* 1992; 45: 331-9.
16. Camilli S, Guarnera G. External banding valvuloplasty of the superficial femoral vein in the treatment of primary deep valvular incompetence. *Int Angiol* 1994; 13: 218-22.
17. Guarnera G. Regarding "does surgical correction of the superficial femoral vein valve change the course of varicose disease?" *J Vasc Surg* 2001; 34: 374-5.

18. Guarnera G, Bonadeo P, Marchitelli E, Crespi A. La terapia farmacologica e chirurgica dell'ulcera venosa. *Acta Vulnologica* 2010; 8: 205-50.
19. Guarnera G. *Ulcere Vascolari degli arti inferiori*. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2016.

Prof. Giorgio Guarnera, Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

ECM “Cuore Polmone 2019”

2 aprile 2019

Presidente: Alfonso Maria Altieri
Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò
Corresponsabili Scientifici: Giovanni Minardi, Giovanni Peliti

Prima Giornata

Moderatori: F. Salvati, G. Gencarelli, G. Minardi, G. Peliti, A. M. Altieri

Lettura Magistrale: Micobatteriosi da Micobatteri non tubercolari

A. M. Altieri

Si definiscono micobatteri non tubercolari (MNT) i micobatteri che non appartengono al genere *Mycobacterium tuberculosis complex* e al *Mycobacterium leprae*. Il genere *Mycobacterium* comprende batteri di forma bacillare con rare ramificazioni, aerobi, asporigeni, immobili, Gram+. Al complesso *Mycobacterium tuberculosis Complex* appartengono *M. tuberculosis hominis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum* tipo I e II, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, mentre le specie note di MNT sono circa 180 (80% descritte negli ultimi 15 anni grazie al progredire delle metodiche diagnostiche), basti pensare che variazioni del 1% nel gene 16S rRNA (una sequenza di circa 1500 nucleotidi) definiscono una nuova specie (*M. szulgai* e *M. malmoense* differiscono per 2 soli nucleotidi). Solo 25 specie sono state associate a malattia nell'uomo. Fino alla metà del secolo scorso si riteneva che la tubercolosi fosse la sola malattia, diversa dalla lebbra, attribuita ai Micobatteri. In seguito si è visto che molte altre specie di Micobatteri potevano trovarsi in natura potenzialmente patogene per l'uomo e responsabili di quadri che prima venivano erroneamente attribuiti alla tubercolosi. Riconosciuti come patogeni agli inizi degli anni '50, la loro patogenicità è stata pienamente presa in considerazione negli anni '80 quando l'epidemia da HIV determinava quadri di profonda immunodepressione e possibile patologia da MNT¹.

I MNT sono presenti nell'ambiente (acque e suolo) e il terreno, particolarmente quello ricco di fertilizzanti organici, ne ospita numerose specie. Le cellule di MNT estremamente idrofobe preferiscono l'attaccamento e la crescita superficiale (cioè la formazione di biofilm) nell'ambiente e nel tessuto piuttosto che crescere in sospensione. La crescita in biofilm aumenta ulteriormente la resistenza ai disinfettanti o agli antibiotici, oltre a rendere i batteri difficili da lavare via dalle superfici, resistono ai comuni disinfettanti

ed a temperature di 50-60° (MAC 125° per 60'), relativa indipendenza dalla presenza di nutrienti ambientali, sopravvivenza all'interno di protozoi e amebe. È dimostrato che le polveri prodotte, sono sufficientemente fini da raggiungere le parti distali del polmone, contenendo un numero sufficiente di batteri da indurre infezione per:

- assorbimento di MNT per inalazione
- colonizzazione e invasione della barriera mucosale
- persistenza nei fagociti mononucleati: riserva principale di micobatteri nell'ospite

attraverso l'inalazione di aerosol o polvere carichi di MNT, ingestione di suolo o acqua, contaminazione delle forniture idriche ospedaliere e delle attrezzature mediche, mentre la trasmissione da persona a persona è rara, forse possibile nella Fibrosi cistica. La malattia da reflusso gastroesofageo è stata indicata come mediatore della malattia polmonare da MNT infatti la deglutizione dei micobatteri seguita da reflusso gastrico porta all'aspirazione nel polmone.

Gli isolati di MNT differiscono da paese a paese: queste differenze possono avere un impatto sulla frequenza e sulle manifestazioni della malattia, infatti i dati epidemiologici sono controversi. In Italia l'incidenza è stimata tra 1.0 – 1,8 casi/100,000 ma con estrema variabilità tra le Regioni. Globalmente i dati epidemiologici indicano un incremento dell'incidenza, superiore all'impatto delle nuove metodiche diagnostiche. Gli aumenti più significativi si sono registrati in Nord America (negli Stati Uniti si calcola che ogni anno circa 2 persone ogni 100.000 abitanti sviluppi una patologia dovuta a MNT), Canada, Singapore, Taiwan. Nei paesi in cui è più elevata l'incidenza della tubercolosi queste infezioni sono rare, mentre, là dove si sono effettuati efficaci programmi di prevenzione e trattamento dalla tubercolosi, è in aumento in virtù, non solo di una maggiore sensibilità al problema ma anche per un pesante intervento dell'uomo sull'ambiente. Si ritiene comunque che la diffusione delle micobatteriosi sia fortemente sottostimata in molti Paesi².

Per meglio comprendere la diffusione e il trend delle malattie da MNT, devono essere considerati tre fattori:

- il rischio derivato dall'esposizione (diffusione dei batteri nell'ambiente);
- la patogenicità della specie micobatterica prevalente in quel determinato ambiente (la maggior parte di questi microrganismi mostra di possedere un potere patogeno borderline. Dal momento che essi sono ubiquitari e possono colonizzare le mucose dell'uomo per lungo tempo, è fondamentale individuare le condizioni in grado di innescare la malattia);
- la suscettibilità dell'ospite³.

Sembra esistere una certa correlazione tra frequenza di isolamento di MNT dall'ambiente e loro riscontro in soggetti normali, da tamponi faringei, coltura di saliva e contenuto gastrico; infatti la loro distribuzione all'esterno è ubiquitaria grazie anche al fatto che crescono in situazioni di ampia variabilità di temperatura, ph e concentrazione salina⁴.

La patogenesi delle micobatteriosi è poco nota, sembra che le citochine svolgano un ruolo fondamentale come modulatori della risposta immunologia antimicobatterica (interazioni che IL12 e INFgamma stabiliscono tra le cellule mieloidi (c. dendritiche) e le cellule linfoidi). Comunque si ipotizza che l'infezione da MNT sia una malattia multigenica

nella quale la combinazione di varianti geniche (mutazioni autosomiche: IL 12B, IL 12RB1, ISGI5, INFR1, INFR2, STAT1, IRF8) più l'esposizione ambientale aumenti la suscettibilità alle infezioni. Data l'ubiquitarità dei MNT l'infezione è più frequente della malattia clinicamente manifesta e gli stessi microrganismi possono trasformarsi da saprofiti del polmone in patogeni. Questo dimostra che la loro patogenicità è inferiore a quella del *Mycobacterium tuberculosis*: si comportano cioè come patogeni condizionati in presenza di alcune condizioni favorevoli (predisposizione d'organo) come:

- BPCO;
- Bronchiectasie;
- Pneumoconiosi;
- Esiti di TB polmonare;
- Fibrosi cistica.

Meno frequentemente la condizione predisponente è costituita da pneumopatia bollosa, interstiziopatie e patologie della gabbia toracica (pectus excavatum, scoliosi)⁶ o generali: diabete, alcolismo, gastrectomia, terapia corticosteroidica e/o immunosoppressiva.

Secondo la classificazione si distinguono Micobatteri a lenta crescita:

- *M. avium* complex (intracellulare, *avium*, *chimerae*);
- *M. kansasii*;
- *M. haemophilum*;
- *M. xenopi*;
- *M. marinum*;
- *M. scrofulaceum*;
- *M. malmoense*;
- *M. ulcerans*, *terrae*, *simiae*, *szulgai* ecc.;

e a rapida crescita

- *M. chelonae*;
- *M. fortuitum*;
- *M. abscessus* complex;
- *M. massiliensis*;
- *M. bolletii*;
- *M. abscessus*.

Dal punto di vista clinico la principale distinzione avviene tra specie a lenta e rapida crescita. I micobatteri a rapida crescita mostrano: un potenziale di virulenza relativamente basso, si colorano in maniera irregolare e sono più suscettibili agli antibiotici convenzionali piuttosto che agli antimicobatterici tradizionali. I MNT a lenta crescita sono principalmente responsabili delle manifestazioni polmonari e linfonodali mentre quelli a rapida crescita colpiscono soprattutto la cute, le ossa e le articolazioni e hanno maggiori probabilità di essere resistenti.

Per fare diagnosi di malattia da NTM devono essere soddisfatti criteri clinici, radiografici e microbiologici. Le vie respiratorie sono la sede d'infezione dovuta a MNT di gran lunga la più comune e il solo interessamento polmonare è più frequente delle forme disseminate, tipiche invece dei pazienti immunodepressi. A livello polmonare l'infezione è indistinguibile dal punto di vista clinico, radiologico e istologico dalla malattia tubercolare, con la formazione del caratteristico granuloma che evolve verso la necrosi caseosa anche se il quadro dei granulomi può risultare variabile in relazione al grado di competenza immunitaria del malato: da granulomi produttivi a forme poco produttive o assenza di granuloma con proliferazione di linfociti ed istiociti infarciti di micobatteri. In genere la diagnosi è tardiva a causa di sintomi aspecifici, segni sovrapposti a patologia polmonare sottostante e non correlabili alla specie micobatterica in causa. Sono caratteristici: la tosse produttiva e l'astenia, la febbre e le sudorazioni notturne sono più rare che nella TB (< 50% dei casi), la compromissione generale e l'emottisi sono appannaggio delle forme più avanzate. In genere l'esordio è subdolo, di tipo cronico, la cui valutazione può portare ad un ritardo diagnostico non indifferente; all'ascoltazione si repertano: ronchi, crepiti e sibili. La malattia fibrocavitaria si verifica comunemente nei maschi più anziani, spesso fumatori, con una storia di malattia polmonare di base, la forma nodulare bronchiectasica in donne anziane⁵.

Esiste un'associazione tra forma nodulare-bronchiectasica e un particolare habitus corporeo (ad esempio, pectus excavatum, scoliosi, prolasso della valvola mitrale) prevalentemente nelle donne in postmenopausa. La malattia fibrocavitaria o fibrocavitaria-nodulare bronchiectasica con basso indice di massa corporea si associa a perdita della funzione polmonare e maggiore mortalità.

La radiologia può mostrare un quadro simile a quello della tubercolosi polmonare, tuttavia diversi autori hanno evidenziato una maggiore varietà iconografica: cavità a pareti sottili, disseminazione per contiguità e interessamento pleurico, noduli polmonari multipli nei campi polmonari medi ed inferiori associati o no ad aree bronchiectasiche come la HRCT ha messo in evidenza in più del 90% dei pazienti con infezione da MAC, mentre nelle infezioni da *M. kansasii* e *M. xenopi* sono prevalenti le lesioni di tipo cavitario e ad "albero fiorito" su un preesistente enfisema, ma il tentativo di distinguere la specie di MNT in base alle caratteristiche radiologiche non da risultati completamente attendibili.

I criteri microbiologici necessari per fare diagnosi sono: coltura di MNT positiva da 3 campioni di espettorato raccolti in giorni diversi, oppure caratteristiche istopatologiche micobatteriche e coltura MNT positive dalla biopsia o ancora coltura di NTM positiva da >1 campione di BAL⁵.

Posta la diagnosi, la sfida terapeutica è ancora più impegnativa. Chi trattare? Non esistono linee guida, ma solo pareri di esperti. La decisione deve tenere conto di 4 parametri:

- Specie micobatterica isolata;
- Stato clinico del paziente;
- Terapie concomitanti o programmate;
- Opinione del paziente.

Le forme ulcerative e quelle estese nodulo-brochiectasiche, in genere necessitano di trattamento, essendo la risultante di una relativa patogenicità del micobatterio e di una inadeguata risposta immune del paziente (in genere per patologie concomitanti). Le forme nodulo-bronchiectasiche limitate consentono, spesso, una valutazione nel tempo, a meno che non concomitino fattori aggravanti (es. terapie immuno-soppressive, patologie predisponenti, ecc.).

I micobatteri geneticamente vicini al MT e/o di raro isolamento, in genere necessitano di trattamento per la loro relativamente elevata patogenicità: es. *M. kansasii*, *malmoense*, *szulgai*, *shimoidei*. I micobatteri di più scarso potere patogeno e/o frequenti inquinanti ambientali (*M. chelonae*, *fortuitum*, *gordone*), meritano più di una attenta valutazione prima di iniziare il trattamento. In una posizione intermedia si collocano gli altri MNT di riscontro relativamente frequente e di patogenicità condizionata: es. *M. xenopi*, *avium*, *abscessus*, *celatum*, per i quali acquista importanza la contestuale valutazione del paziente^{7, 8}.

Infine è opportuna una valutazione del paziente: il paziente ha sintomi, evidenze radiologiche e dati colturali che possano giustificare la terapia?

- Se il paziente ha solo minimi sintomi, conviene stare ad osservare, anche per mesi, allo scopo di evidenziare una eventuale progressione della malattia;
- il trattamento prolungato può risultare più debilitante della malattia stessa, particolarmente nel paziente anziano paucisintomatico;
- sono ipotizzabili importanti interazioni farmacologiche;
- il paziente ha la possibilità e la volontà di sottoporsi a una terapia prolungata, non scevra di effetti collaterali⁹?

Pertanto raramente c'è urgenza nel prendere decisioni o iniziare la terapia.

C'è sempre tempo per:

- l'osservazione;
- la revisione;
- la consultazione con un esperto del settore.
-

BIBLIOGRAFIA

1. McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: current state and new insights. *Chest* 2015; 148: 1517-27.
2. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1102-5.
3. Johnson MM1, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014; 6: 210-20.
4. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 968-80.

5. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
6. Char A, Hopkinson NS, Hansell DM, et al. Evidence of mycobacterial disease in COPD patients with lung volume reduction surgery; the importance of histological assessment of specimens: a cohort study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 124.
7. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 906-10.
8. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014; 6: 210-20.
9. Orme IM, Ordway DJ. The host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance. *Infect Immun* 2014; 82: 3516-22.

Dott. Alfonso Maria Altieri, U.O.C: Broncopneumologia, A. O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: alfoalt@tin.it

Lo scompenso cardiaco. Alcuni dati epidemiologici

G. Minardi, P. Mattacola

Lo scompenso cardiaco (SC) si può definire come una sindrome complessa, caratterizzata da una alterazione della struttura e della funzione cardiaca che porta a un'insufficiente funzione di pompa del cuore, assoluta o relativa.

Come conseguenza, gli organi e i tessuti ricevono quantità di O₂ insufficienti per le loro esigenze metaboliche.

Lo SC può essere distinto in vari modi, tenendo conto che non vi sono nette distinzioni tra una forma di classificazione ed un'altra e che, nella pratica clinica, le forme sono in genere miste con una prevalenza dell'una sull'altra e che, nel tempo, si può passare da una forma acuta ad una cronica e viceversa. Tra i vari modi classificativi, si distingue:

SC cronico (*i sintomi tendono a svilupparsi lentamente e ad aggravarsi nel tempo*)

SC acuto (*si può presentare ex novo in pazienti senza cardiopatia nota o come aggravamento improvviso di uno SC cronico*).

oppure:

SC sistolico (*incapacità del cuore a contrarsi efficacemente*)

SC diastolico (*difficoltà dei ventricoli a riempirsi adeguatamente*)

Più recentemente e sulla base del valore della "frazione d'eiezione del ventricolo sinistro" (LVEF), si sono identificati uno SC

- a **LVEF preservata** (HFpEF), caratterizzata da una EF $\geq 50\%$,
- a **LVEF ridotta** (HFrEF), caratterizzata da una EF $< 40\%$,
- a **LVEF intermedia** o *mid-range* (HFmrEF), caratterizzata da una EF 40-49%.

Lo SC è una vera e propria pandemia che colpisce circa 26 milioni di persone in tutto il mondo¹⁻³. La prevalenza dello SC continua a crescere nel tempo con l'aumentare dell'età della popolazione. Tra la popolazione degli USA si è passati da 5.7 milioni (tra il 2009 e il 2012) a 6.5 milioni (tra il 2011 e il 2014) con un previsto incremento del 46% tra il 2012 e il 2030 (circa 8 milioni di adulti con età >20anni) (Fig. 1).

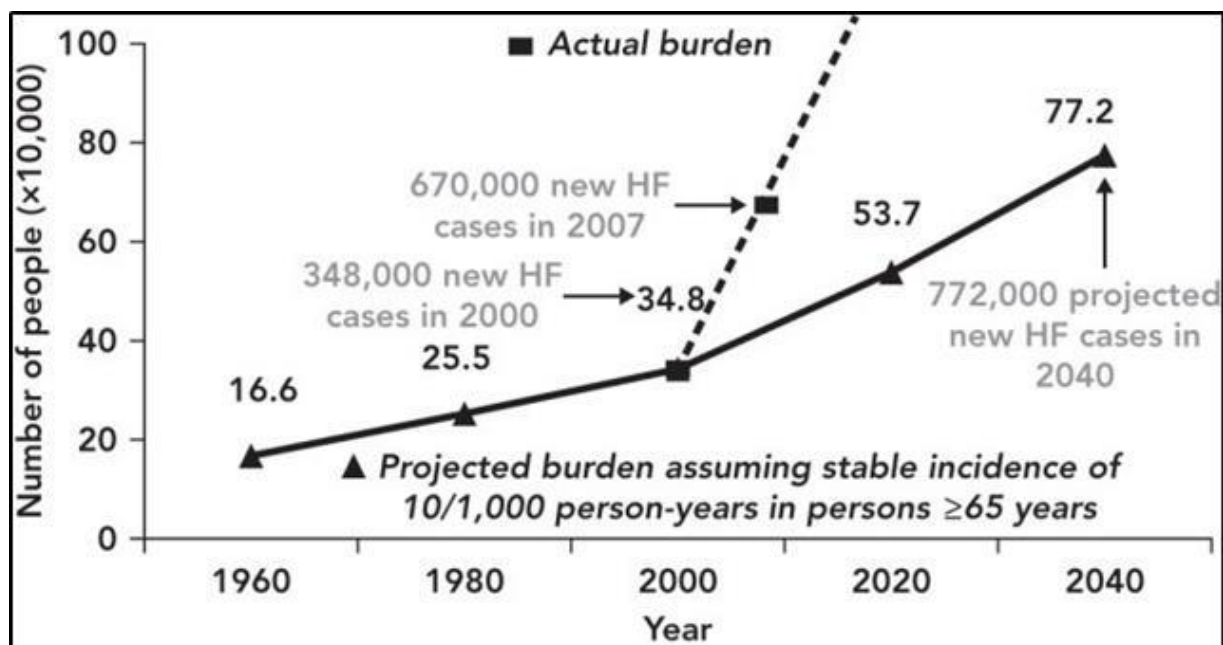


Fig. 1: Burden of Heart Failure. The actual annual incidence of heart failure (HF) reported in the US (squares and dotted line) exceeded the projected annual incidence (triangles and solid line) calculated based on a stable incidence of 10 per 1,000 person-years in persons aged ≥ 65 years

L'epidemiologia dello SC in Europa è stata poco analizzata. Le modalità di manifestazione dello SC e l'eziologia appaiono eterogenee nelle varie indagini epidemiologiche e cliniche e nei vari studi pubblicati; inoltre le informazioni relative ai diversi paesi europei sono scarse.

Recenti studi hanno documentato che la diagnosi basata esclusivamente su criteri clinici è spesso inadeguata, particolarmente nel sesso femminile, negli anziani e nei soggetti obesi. Al fine di analizzare l'epidemiologia, di formulare un giudizio prognostico e di ottimizzare la scelta dei trattamenti dello SC dovrebbe essere minimizzata o evitata l'incertezza nella diagnosi e nella etiopatogenesi del quadro clinico della malattia.

In Europa la prevalenza di SC è valutata 1.36% tra I 25 e 49 anni, 2.93% tra 50 e 59 anni, 7.63% tra 60 e 69 anni, 12.67% tra 70 e 79 anni e 16.14% oltre gli 80 anni⁴.

La prevalenza dello SC nella popolazione generale viene stimata tra lo 0,4 e il 2%. La Società Europea di Cardiologia (ESC), con riferimento a paesi con una popolazione di oltre 500 milioni, stima che il numero di pazienti con SC in Europa è compreso tra 2 e oltre 10 milioni. Esso tende rapidamente ad aumentare con l'età, raggiungendo il 10% nei pazienti di età >70 anni.

La prevalenza di SC in Italia è valutata pari a 1.44%⁵ (Fig. 2).

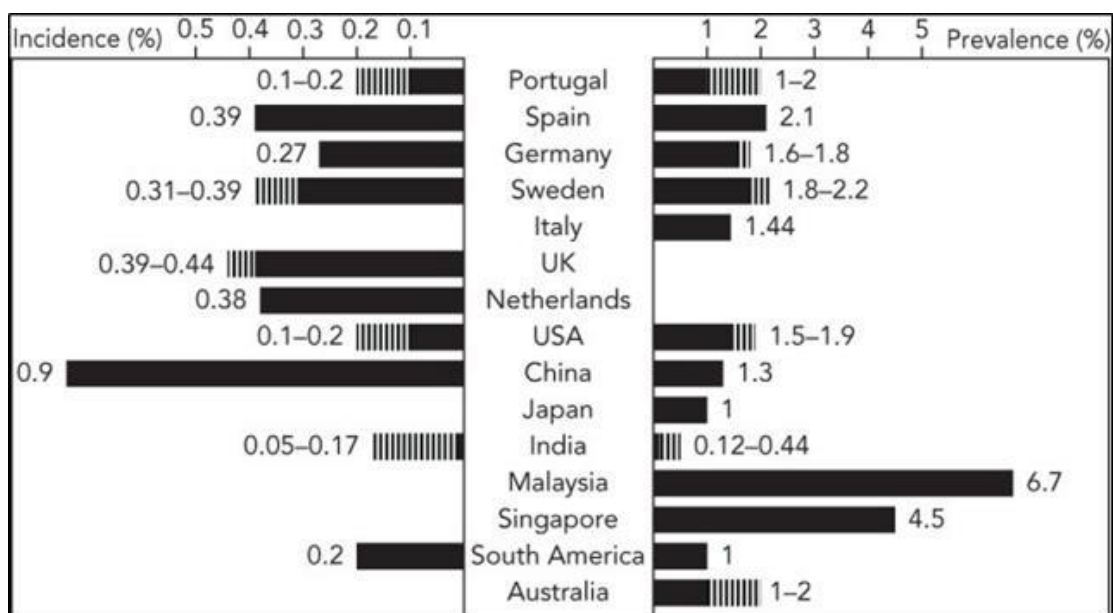


Fig. 2: Prevalenza dello SC nel mondo

Il rischio di SC a 55 anni è del 33% per i maschi e del 28% per le femmine.

Dati ricavati da pazienti ospedalizzati suggeriscono che l'incidenza dello SC è in diminuzione, per i paz. con HF_rEF, mentre mostra un trend in aumento in quelli con HF_pEF. (Fig. 3).

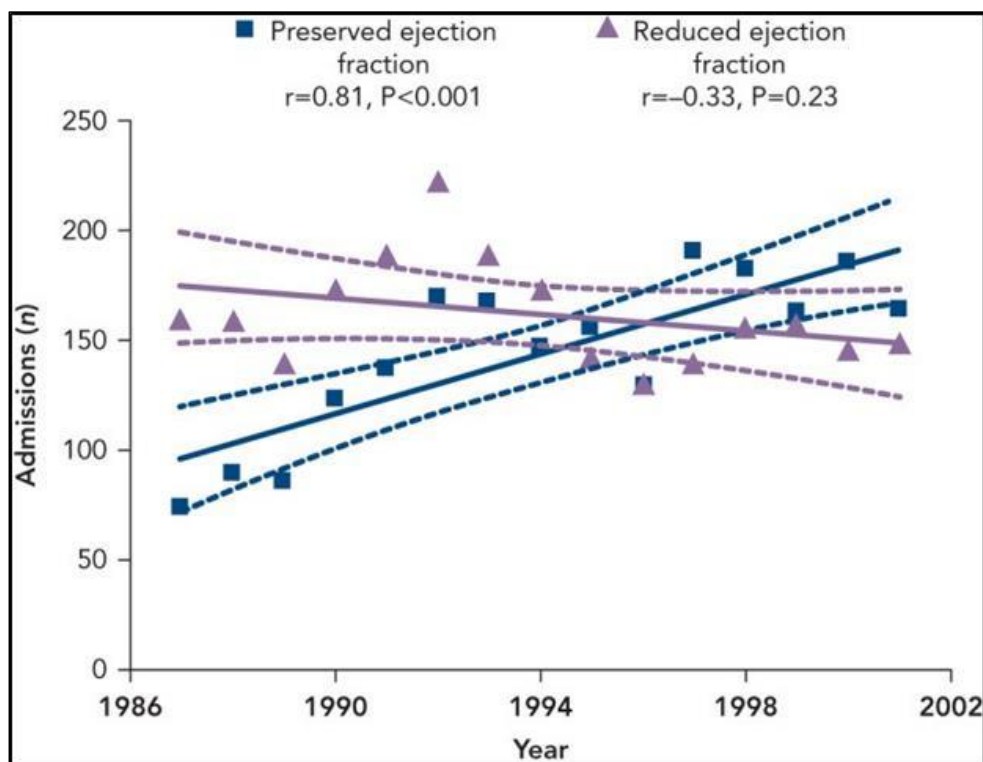


Fig. 3: Andamento temporale dei paz. con HF_pEF e con HF_rEF

Tra i pazienti di età >65 anni, che si presentano all'osservazione clinica lamentando dispnea da sforzo, circa 1/6 hanno uno SC non diagnosticato (generalmente HFpEF).

I quadri clinici di HFpEF and HFrEF sembrano avere differenti profili epidemiologici ed etiologici. La proporzione dei pazienti con HFpEF va dal 22 al 73%, in base alla definizione utilizzata, al setting clinico, all'età, al sesso, a un precedente IMA e all'anno di pubblicazione degli studi. I pazienti con HFpEF sono in genere più anziani, più spesso donne, con più frequente storia di ipertensione arteriosa e FA e minore storia di IMA. Le caratteristiche dei pazienti con HFmrEF sono intermedie.

Oltre i 65 anni lo scompenso cardiaco rappresenta la prima causa di ricovero in ospedale. Circa la ½ dei pazienti ospedalizzati hanno HFrEF e ½ HFpEF; di questi ultimi >60% sono di sesso femminile (Fig. 4).

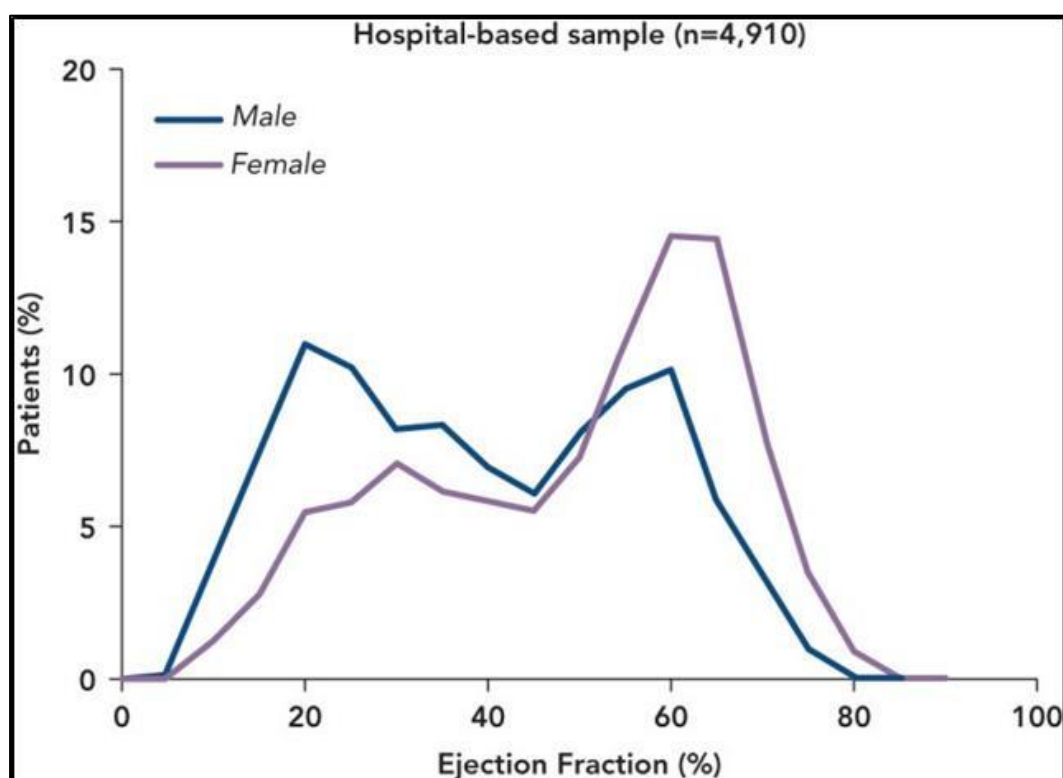


Fig. 4: Distribuzione dello SC in base alla EF

Il maggior rischio di SC è rappresentato dalla cardiopatia ischemica (nonostante il miglioramento della terapia dell'IMA e della prevenzione secondaria), dalla ipertensione arteriosa e dal diabete mellito.

La prevenzione primaria dello SC si basa sulla aderenza e sul controllo di alcuni importanti fattori di rischio: fumo, indice di massa corporea, attività fisica, dieta, assetto lipidico, pressione arteriosa, glicemia. Ciò si traduce in una significativa riduzione del rischio di SC e in più favorevoli parametri cardiaci sia anatomici che funzionali.

La prognosi dello SC risulta essenzialmente sfavorevole qualora la causa sottostante non sia correggibile.

La mortalità per SC cardiaco, normalizzata secondo l'età, appare in aumento. In circa la metà dei pazienti con SC l'exitus si verifica entro 4 anni, in metà di quelli affetti da SC grave il decesso avviene entro 1 anno.

Circa i costi dello SC negli USA è stata calcolata una spesa nel 2012 di \$ 31 miliardi (pari al 10% della spesa sanitaria) ed è previsto un incremento di spesa del 127% tra il 2012 ed il 2030⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association *Circulation* 2018; 137: e67-e492.
2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014; 1: 4-25.
3. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18-28.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 :531-9.
5. Buja A, Solinas G, Visca M, et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: which sociodemographic determinants are involved? *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 238.
6. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38-e360.

Prof. Giovanni Minardi, International Hospital Salvator Mundi, Roma

Dott.ssa Patrizia Mattacola, U.O.C. Medicina Interna, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giovanniminardi1950@gmail.com

Gestione condivisa dello scompenso cardiaco tra Medico di Medicina Generale e Cardiologo

G. Peliti

Lo scompenso cardiaco è una patologia sempre più frequente per il Medico di Medicina Generale (MMG) legata all'invecchiamento della popolazione¹.

Il ruolo del MMG è molto rilevante nella gestione dello scompenso, sia per la popolazione anziana che a lui si rivolge, sia per il rapporto personale che stabilisce con il Paziente che per la possibilità di seguirlo nel tempo².

L'OMS ha sottolineato la rilevanza del rapporto interpersonale tra Medico e Paziente nel documento Health 2020³ in cui si raccomanda di:

- **investire sulla salute considerando l'intero arco della vita e mirando all'empowerment** delle persone (in particolare giovani e anziani, con un particolare riguardo alla salute mentale);
- **affrontare le principali sfide per la salute con approcci integrati e strategie intersettoriali** di promozione della salute;
- **rafforzare i servizi sanitari ponendo la persona al centro dell'assistenza e della cura e rivitalizzando la sanità pubblica** prioritariamente attraverso gli investimenti sugli assetti organizzativi e sulla formazione degli operatori orientata al lavoro di équipe e alla collaborazione intersettoriale;
- **creare e sostenere comunità resilienti e favorire ambienti favorevoli al benessere e alla salute individuale e comunitaria.**

Empowerment

Insieme di azioni e interventi mirati a rafforzare il potere di scelta degli individui e ad aumentarne poteri e responsabilità, migliorandone le competenze e le conoscenze⁴.

Resilienza

Capacità di un metallo di resistere agli urti senza rompersi. In psicologia è la capacità che hanno le persone di affrontare le difficoltà e di superarle⁴.

Queste due importanti condizioni possono essere stimulate dalla collaborazione tra le varie figure professionali che ruotano intorno al Paziente (MMG, Specialista territoriale od ospedaliero, infermiere, psicoterapeuta). Ritroviamo gli stessi principi nel progetto per il PDTA scompenso cardiaco del 2015 della Regione Lazio⁵.

La Dottoressa Marina Leporelli e la Dottoressa Claudia Felici, MMG del distretto XIV della ASL Roma 1, illustreranno dei casi clinici gestiti insieme alla Cardiologia del Policlinico A. Gemelli e dell'Ospedale San Camillo.

La Dottoressa Felici illustrerà, inoltre, la situazione in cui una Paziente rifiuti di farsi seguire in ospedale.

La Dottoressa Nadia Aspromonte, consigliere nazionale Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), responsabile scopenso cardiaco Policlinico Gemelli, illustrerà le proposte di collaborazione tra ospedale e territorio.

BIBLIOGRAFIA

1. SIMG. Scopenso cardiaco: gestione in Medicina Generale dalla diagnosi al follow up. Pacini Editore, 2016.
2. Coordinamento W.O.N.C.A. La definizione europea di Medicina Generale. 2016. www.coordinamentowoncaitalia.it
3. WHO. Health 2020: the European policy for health and well-being. www.euro.who.int/
4. www.treccani.it/vocabolario
5. DCA 7 ottobre 20 15, n. 474: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e Diabete. www.regione.lazio.it/

Dott. Giovanni Peliti, Medico di Medicina Generale. Vicepresidente S.I.A.M.E.G. (Società Italiana per l'Aggiornamento del Medico di Medicina Generale)

Per la corrispondenza: giovanni.peliti@gmail.com

Scompenso Cardiaco - Casi Clinici

C. Felici

Lo scompenso cardiaco è una sindrome caratterizzata da sintomi (astenia, dispnea) e segni (edemi, crepitii polmonari, turgore giugulare) causati da un'anomalia cardiaca funzionale e/o strutturale che si traduce in ridotta gittata cardiaca e/o elevate pressioni intracardiache a riposo o sotto sforzo. Lo scompenso cardiaco ha una prevalenza dell'1-2% della popolazione generale, superando il 10% sopra i 70 anni. Si riconoscono tre tipi di scompenso cardiaco: scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica (HFrEF), scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata (HFpEF), scompenso cardiaco con funzione sistolica lievemente ridotta (HFmrEF). Nel primo la frazione di eiezione del ventricolo sn (LVFE) è <40%, nel secondo è ≥50% e nel terzo è 40-49%. Si parla di disfunzione ventricolare se il paziente è asintomatico ma ha una FE <50%, di scompenso cardiaco acuto in presenza di sintomi ad insorgenza rapida ed acuta, di scompenso cardiaco cronico quando un paziente ha una storia di episodi di scompenso cardiaco, stabile quando i segni/sintomi sono invariati da almeno un mese, decompensato quando c'è un peggioramento dei sintomi più o meno rapido¹.

La prevalenza globale viene stimata intorno al 1-3% della popolazione, e aumenta con l'età: nei soggetti ultrasettantenni risulta essere di circa il 7,5%, e negli ultraottantenni arriva al 10%².

Caso Clinico 1

Paziente M.P. di anni 79.

Il Signor M.P. è nato nel 1940. Ex fumatore di 50 sigarette/die dai 18 ai 33 anni; quando diventa mio assistito, nel 1995, ha 55 anni, è affetto da ipertensione arteriosa e già da quattro anni è portatore di quadruplice bypass aortocoronarico in seguito a sindrome coronarica acuta STEMI anteroseptale.

A 62 anni intervento di tromboendarterectomia su carotide interna sinistra per stenosi occlusiva. Sulla carotide interna destra è presente stenosi subocclusiva, regolarmente monitorata.

A 65 anni, recidiva di sindrome coronarica acuta STEMI anteriore con successivo confezionamento di triplice bypass aortocoronarico.

A 72 anni, insorgenza di fibrillazione atriale permanente, trattata con cardioversione elettrica e poi con terapia medica con Amiodarone, successivamente interrotta per insorgenza di ipotiroidismo iatrogeno e fibrosi polmonare da Amiodarone. In trattamento anticoagulante dapprima con TAO (Acenocumarolo) e successivamente con NAO (Rivaroxaban 15 mg/die).

A 77 anni viene sottoposto ad impianto di defibrillatore automatico ICD monocamerale.

Il Signor M.P. è affetto anche da importanti comorbidità:

- insufficienza renale cronica moderata: stadio 3 (creatinina sierica recente 1.70 mg/dl) in follow up specialistico nefrologico;
- emicolectomia destra (2018) per adenocarcinoma del colon (follow up oncologico in corso);
- anemia sideropenica in trattamento marziale;
- pregresso TIA (2004);
- spondilo-disco-artrosi severa del rachide cervicale e lombare, con frequenti episodi di algia e impotenza funzionale;
- ipotiroidismo iatrogeno in trattamento sostitutivo;
- ipertrofia prostatica;
- pregressa sindrome post pericardiotomica;
- calcolosi della colecisti.

Il paziente è inoltre scarsamente tollerante alle statine, attualmente sostituite con Ezetimibe.

Il paziente ha sempre svolto una vita attiva che ha mantenuto anche con il pensionamento.

La funzionalità cardiaca è progredita coerentemente con il quadro di cardiomiopatia ischemica ad evoluzione dilatativa (Frazione di Eiezione 48% nel 2006, 40% nel 2008, 43% nel 2015, 30% nel 2019) e nel corso degli anni si sono manifestati episodi di scompenso cardiaco, uno dei quali associato a polmonite di comunità.

Attualmente il paziente è in classe funzionale NYHA II/III iniziale, con FE 30%.

Il Signor M.P. è sempre stato seguito da specialista cardiologa di fiducia, utilizzando l'accesso in intramoenia alla struttura pubblica (A. O. San Camillo Forlanini).

Nel corso del 2018, in considerazione del quadro clinico cardiologico evolutivo, complicato dal riscontro di adenocarcinoma del colon, in accordo con la cardiologa di fiducia il paziente si è rivolto all'Ambulatorio per lo Scompenso Cardiaco dell'A.O. San Camillo Forlanini, dove è stato preso in carico per la rivalutazione e stadiazione dello scompenso, il relativo aggiustamento terapeutico e la programmazione del follow up.

All'ultimo controllo cardiologico effettuato presso l'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'A.O. San Camillo Forlanini, a fine Febbraio 2019, sono emersi:

- condizioni generali e cardiocircolatorie stabili con capacità funzionale ridotta;
- all'esame obiettivo: toni di ampiezza ridotta; non terzo tono; SS 2-3/6 al centro e alla punta; non stasi polmonare; edemi declivi ++; esiti di safenectomia bilaterale con ectasie venose;
- PA: 110/60; FC: 60; Peso 71 Kg; alt 171 cm; BM1: 24,28; Classe NYHA: II.

Come nelle visite precedenti, anche in questa occasione sono stati rilasciati dei *commenti per il Curante*:

“Condizioni generali e cardiocircolatorie stabili. FE odierna 31%. Visita Nefrologica eseguita. TSAT 12%: carenza marziale. Prosegue terapia con modifiche (vedi schema allegato)”.

- 1) Sangue nelle feci: corregge anemia con terapia
- 2) Modifica terapia diuretica
- 3) Controllo programmato successivo (salvo urgenze) il giorno 15 MARZO 2019 ore 11.00 con impegnativa Visita Cardiologica + ECG (Piano Primo).

È stata prescritta la **terapia farmacologica**:

- Pantoprazolo 40 mg 1cp/die
- Losartan 12,5mg 1cpr bis in die
- Bisoprololo 1,25mg 1cp/die
- Rivaroxaban 15 mg 1cp/die
- Furosemide 500 1/4 cp bis in die
- Levotiroxina sodica 50 mcg 1cp/die
- Ezetimibe 10 mg 1 cps/die
- Febuxostat 80 mg 1 cps/die
- Metolazone 5 mg 1/2 cp 2 volte a settimana in riposo assoluto, fine a risoluzione degli edemi e calo ponderale di almeno 3 kg
- Tamsulosina 1cp/die
- Dutasteride 1cp/die
- Calcitriolo 1cp/die
- Ferriprotinato+calcio protinato 1 cps al dì

È stata prescritta anche la **terapia non farmacologica**

- Non sospendere o modificare la cura senza consultare il Medico Curante
- Controllare il peso corporeo ogni 3 Giorni (peso ideale= altezza - 100).
- Contattare TELEFONICAMENTE l'Ambulatorio o il Medico curante se aumenta rapidamente di 2-3 Kg ed eventualmente aumentare il Diuretico
- Controllare e annotare in diario Pressione Arteriosa (inferiore 130/80) e frequenza cardiaca (circa 60-65 bpm)
- Dieta: a basso contenuto di grassi animali e di sale da cucina: il colesterolo LDL deve essere inferiore a 70 mg/dl
- Liquidi: Bere circa 1-1,5 litro di acqua o se si ha sete
- Non fumare; evitare vino e alcolici
- Evitare sbalzi di temperatura e stress psico-fisici
- Eseguire regolare esercizio fisico (passeggiate, cyclette) secondo lo schema consigliato
- Vaccino antinfluenzale quando disponibile
- Evitare l'assunzione di anti-infiammatori non steroidei (FANS)

Ed è stato ribadito che l'Ambulatorio non è un servizio per l'emergenza, non sostituisce il servizio di Emergenza Sanitaria 118 né svolge le attività che sono di competenza del Medico di Famiglia.

Nell'attività dell'Ambulatorio per lo Scompensamento Cardiaco, si favorisce quindi la comunicazione anche con il Curante e l'empowerment del paziente, come suggerito anche dalle Linee Guida ESC¹.

La promozione dell'empowerment, cioè la responsabilizzazione del paziente nella gestione della propria salute costituisce una delle caratteristiche specifiche anche della disciplina della Medicina Generale e di Famiglia, così come riportato nella Definizione Europea WONCA della Medicina Generale/Medicina di Famiglia³. È auspicabile che il medico di medicina generale e lo specialista concorrano sinergicamente nel sostenere l'autonomia gestionale da parte dei pazienti affetti da Scompensamento Cardiaco.

Il Signor M.P. vive solo, essendo rimasto improvvisamente vedovo alla fine del 2017. Attualmente è ancora in carico presso l'Ambulatorio, ma è già stato programmato il rinvio alle cure del medico di medicina generale, alla fine del 2019, per esigenze dettate dai carichi di lavoro.

Caso Clinico 2

Paziente S.V. di anni 81.

Conosco la Signora S.V. circa tre anni fa, all'età di 79 anni. È una persona molto attiva, si occupa tuttora dell'azienda di famiglia. Viene in visita per consigli su edemi degli arti inferiori, riferibili ad accertata insufficienza venosa periferica, per la quale è in cura presso uno specialista.

Alla visita, oltre i segni di stasi agli arti inferiori, emerge il reperto di soffio 2-3/6 sul focolaio aortico e al mesocardio. L'Ecocolordoppler cardiaco eseguito sei mesi prima e portato in visione, mostra:

- Ventricolo sinistro con rimodellamento concentrico parietale, normale funzione sistolica e disfunzione diastolica di I grado. **EF = 60%**;
- Valvola aortica sclero-calcifica, con Gradiente massimo = 47 MmHg e Gradiente medio = 28 MmHg;
- Insufficienza aortica moderata (PHT flusso di rigurgito = 385 msec);
- Insufficienza mitralica lieve, prevalentemente protosistolica;
- Insufficienza tricuspide con PAPS ai limiti della norma (28 mHg);
- Radice vasale aortica sclero-ectasica (SDV = 49 mm; tratto ascendente = 39 mm);
- Pericardio indenne.

Nei mesi successivi la paziente viene in visita solo sporadicamente. Dopo un episodio similinfluenzale viene in visita lamentando lievi sintomi di astenia. Gli esami ematochimici sono nella norma e per il sovrapporsi di impegni personali la paziente non è disponibile ad ulteriori approfondimenti clinici.

Dopo circa diciotto mesi dalla prima visita, la paziente si sottopone a visita cardiologica per controllo della funzionalità e per il rilievo di valori pressori superiori alla media. Al controllo ecocardiografico si evidenzia:

- significativa sclerocalcificazione aortica con stenosi valvolare di grado medio-grave con insufficienza valvolare lieve-media;
- Significativa ipertrofia concentrica del VS con normali dimensioni e funzione contrattile globale.

La paziente inizia terapia con Telmisartan 40 mg+ Idroclorotiazide 12,5 mg 1 volta al giorno. Da allora non ho più notizie. Dopo più di un anno vengo contattata dal figlio: da alcune settimane la madre avrebbe accusato dispnea ed edemi declivi ingravescenti e un nuovo controllo cardiologico avrebbe messo in evidenza segni di scompenso cardiaco.

Il referto della visita cardiologica effettuata privatamente dalla paziente presso la cardiologa di fiducia, riporta infatti la diagnosi di:

- Steno-Insufficienza Aortica a prevalente stenosi di grado severo (G max<0 85 mmHG; G med= 50 mmHg);
- Ipertensione Polmonare grave, stimata su moderato rigurgito tricuspide (PAPS= 70 mmHg);
- esiti di Infarto Miocardico antero-apicale di epoca imprecisata;
- Tachicardia Sinusale.

La paziente ha subito iniziato ad assumere la terapia consigliata:

- Furosemide 25 mg 1 cpr h 8:00 e ½ cpr h 13:00
- Spironolattone 25 mg 1 cpr 2 volte a settimana
- Carvedilolo 6,25 mg 1 cpr 2 volte al dì
- Acido Acetilsalicilico 200 mg 1 cpr al dì;
- Esomeprazolo 20 mg 1 cpr al dì.

Gli esami ematochimici effettuati mettono in evidenza anemia, leucocitosi neutrofila e aumento degli indici infiammatori.

Alla visita domiciliare la paziente appare relativamente dispnoica a riposo, con saturazione al pulsossimetro digitale tra 85 e 89%. All'esame obiettivo toracico riduzione del murmure vescicolare su tutto l'ambito polmonare, in particolare sul medio-basale destro. Agli arti inferiori presenza di importanti edemi bilaterali.

Inizia terapia antibiotica con ceftriaxone 1 gr. I.M., terapia marziale (Hb 9.7 mg%), ossigenoterapia e incremento della terapia diuretica.

La paziente esegue RX Torace a domicilio, che mette in evidenza un processo broncopneumonico medio basale destro. Inizia terapia con Claritromicina 500 mg 1 cpr/due volte al dì.

I familiari rifiutano la proposta di ricovero ospedaliero e, in accordo con la Cardiologa di fiducia, concordiamo il proseguimento delle cure a domicilio, avvalendosi

anche di assistenza infermieristica e di cura alla persona, per il momento a carico diretto della famiglia, in attesa di attivazione dei servizi di Assistenza Domiciliare Integrata del distretto ASL di appartenenza.

Il caso della Signora S.V., ben diverso da quello del Signor M.P., è molto frequente nella pratica clinica della medicina generale, anche a causa dell'aumento dell'età media della popolazione. L'evoluzione prevedibile di molte condizioni patologiche cardiache verso una condizione di scompenso, rende evidente la necessità di individuare tempestivamente i pazienti a rischio, indirizzandoli ad un efficace percorso di cura¹. D'altra parte, la messa in atto di cure domiciliari di media intensità fa emergere la necessità di avere a disposizione servizi sanitari, diagnostico-terapeutici e di assistenza, attivabili tempestivamente ed efficacemente.

Nella Regione Lazio i ricoveri ospedalieri per cardiopatie riferibili anche a Scompenso Cardiaco sono pari a circa il 2,5% del totale dei ricoveri e sopra i 65 anni di età, tale percentuale supera il 7%⁴.

La prevenzione dei ricoveri e della conseguente mortalità necessita di una strategia di continuità e multidisciplinarietà dell'assistenza, come ampiamente dimostrato dalla letteratura⁵⁻⁷ e le Linee Guida ESC 2016 per lo Scompenso Cardiaco raccomandano che i pazienti con Scompenso Cardiaco siano inseriti in un programma di assistenza multidisciplinare al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione e mortalità per Scompenso Cardiaco (Raccomandazione IA)¹.

La continuità dell'assistenza in Italia è ancora a macchia di leopardo e riguarda comunque non più del 50% dei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco⁵. L'Ambulatorio per lo Scompenso è sicuramente uno strumento importante per la concretizzazione del percorso di assistenza⁶, ma ancora più importante è la realizzazione di un percorso di presa in carico che coinvolga a pieno titolo i servizi ospedalieri specialistici, di ricovero ed ambulatoriali, e quelli territoriali, con il Medico di Medicina Generale e i Centri di Assistenza Domiciliare dei Distretti ASL, gli Hospice per le Cure Palliative, come già previsto, nel Lazio, da decreti Regionali, ma non ancora realizzato⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
2. The ILSA Working Group. Prevalence of chronic diseases in older italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 995-1002.
3. THE EUROPEAN DEFINITION OF GENERAL PRACTICE / FAMILY MEDICINE WONCA EUROPE edizione 2011. Traduzione italiana a cura del Coordinamento delle Società Scientifiche Italiane Aderenti a WONCA.

4. Stato di Salute della Popolazione Residente nella Regione Lazio
<https://www.opensalutelazio.it/salute/>
5. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810-9.
6. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
7. De Maria R, Misuraca G, Milli M, Filippi A. La gestione integrata fra ambulatorio scompenso e cure primarie per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2010; 11(5 Suppl. 2): 38S-44S.
8. Decreto del Commissario ad Acta U00474 del 7 ottobre 2015 “Linee di indirizzo per la gestione a livello territoriale della presa in carico del paziente cronico e relativo percorso attuativo”. B.U.R.L. n°83 del 15.10.2015.

Dott.ssa Claudia Felici, Medico di Medicina Generale, Roma

Per la corrispondenza: cla.felici@gmail.com

Un caso di scompenso cardiaco: gestione condivisa territorio-ospedale

M. Leporelli

Lo scompenso cardiaco è un'alterazione della struttura e della funzione cardiaca che porta a un'insufficiente funzione di pompa del cuore. Oltre i 65 anni lo scompenso cardiaco rappresenta la prima causa di ricovero in ospedale. La prevalenza di scompenso cardiaco aumenta con l'aumentare dell'età della popolazione¹. Nello studio del Medico di Medicina Generale (MMG) la popolazione anziana sta aumentando parallelamente all'invecchiamento della popolazione². Questo comporta un aumento della prevalenza dello scompenso cardiaco tra gli Assistiti.

Compiti del MMG:

1. **prevenzione:** identificazione dei soggetti a rischio che devono essere sorvegliati longitudinalmente (ipertesi, diabetici, pazienti con cardiopatia ischemica o valvulopatia, fumatori, obesi, dislipidemici);
2. **sospetto diagnostico “precoce”:** impostazione diagnostica (MMG primo referente in caso di comparsa dei sintomi e segni suggestivi di insufficienza cardiaca);
3. **invio del paziente a strutture specialistiche:** conferma o esclusione del sospetto diagnostico, chiarimento etiologia, ottimizzazione terapia;
4. **terapia:** impostazione iniziale del trattamento farmacologico e non farmacologico, che successivamente dovrebbe essere discusso e condiviso con lo specialista;
5. **educazione e informazione del paziente e dei caregivers:** farmaci e loro effetti terapeutici e collaterali, attività fisica, necessità di aderenza terapeutica;
6. **gestione dei follow-up:** controlli periodi programmati dal MMG per il paziente stabile, condivisione con lo specialista in classi funzionali più avanzate o instabilità con quadro clinico complesso;
7. **assistenza domiciliare:** il MMG è responsabile dell'assistenza domiciliare che può essere svolta da solo o con accesso a assistenza domiciliare programmata (ADI-ADP)³.

Lo scompenso cardiaco è una patologia che deve essere gestita con un ambulatorio cardiologico di riferimento. Questo è previsto anche nelle linee di indirizzo della Regione Lazio per la gestione a livello territoriale del Paziente cronico⁴.

Illustrerò un caso in cui si è realizzata l'auspicata collaborazione tra il territorio (MMG) e l'ambulatorio cardiologico di riferimento territoriale Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco del Policlinico Agostino Gemelli.

Caso Clinico

- Paziente di anni 83, ex bersagliere, ex maratoneta
- Iperteso dall'età di 40 anni
- Da circa 20 anni cardiopatia ipertensiva con extrasistolia ventricolare trattata con amiodarone che ha dovuto sospendere per insorgenza di ipotiroidismo
- Gennaio 2018: dopo sindrome influenzale comparsa di dispnea a riposo e riscontro di flutter atriale.

- Dopo congrua terapia anticoagulante orale viene sottoposto a cardioversione elettrica con successiva recidiva dell'aritmia
- Luglio 2018: ricovero per peggioramento della dispnea e sintomi di scompenso cardiaco con nuovo tentativo di cardioversione elettrica, senza risoluzione dell'aritmia
- Eseguito ecocardiogramma trans toracico che evidenzia severa riduzione della frazione di eiezione (26%)
- Eseguita coronarografia che evidenzia severa coronaropatia trivasale coinvolgente il tronco comune con indicazione a bypass aortocoronarico
- Le condizioni cliniche non consentono l'intervento cardiocirurgico per cui si esegue angioplastica coronarica (PCI) con impianto di due stent su TC-Discendente anteriore-RI
- Terapia alla dimissione:
- Plavix 75, Cardioaspirina, Coumadin, Sotalolo 80 mg: ¼ cpx2 die, Lasix 25
- Agosto 2018: progressivo aumento dei segni di scompenso resistenti ad aggiustamenti terapeutici domiciliari
- 08/08/2018 ricovero Policlinico A. Gemelli per scompenso cardiaco acuto con diagnosi di ammissione di "Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta (FE=25%), Insufficienza mitralica di grado lieve (IIIb sec Carpenter), Flutter atriale, Recente angioplastica percutanea su TC-IVA-RI con impianto di 2 stent (luglio 2018), Ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia"
- All'ingresso:
- NT-proBNP 15485 pg/ml
- HB12,2 gr/dL
- Creatinina 1,6 mg/dL
- Potassio 3,6 mmol/mol
- Sodio 141 mmol/mol
- TnI 0,065, 0,075, 0,038 in tre determinazioni successive
- Coronarografia: aterosclerosi coronarica diffusa, pervietà degli stent impiantati precedentemente
- ECG: flutter/tachicardia atriale a conduzione AV variabile con extrasistoli ventricolari, possibile pregressa necrosi antero-settale, QTc allungato
- Ecocardiogramma: severa dilatazione e disfunzione contrattile VS, ipocinesia globale; dilatazione atrio sn, stenoinufficienza aortica lieve, grave insufficienza mitralica (IIIb sec Carpentier), insufficienza tricuspide di grado medio (VC 5) con PAPs stimata di 50 mmhg

Durante il ricovero la terapia viene ottimizzata con inserimento di:

- Entresto 24/26 mg 1 cp x 2 al dì, Bisoprololo 2,5 mg 1 cp al dì, Plavix 75 1 cp al dì, Cardioaspirina 100 mg 1 cp al dì, Xarelto 15 mg 1 cp al dì, Lasix 25 mg 1 cp x 2 al dì, Inegy 10/10 1 cp al dì

Alla dimissione miglioramento significativo della funzione contrattile e dell'insufficienza mitralica.

Novembre 2018 ricovero per scompenso inaggravante con frazione di eiezione ridotta, in questa occasione è stato necessario impianto di defibrillatore automatico impiantabile (ICD) biventricolare con aggiustamento terapia con incremento della terapia diuretica.

Al primo controllo strumentale dell'ICD si è reso necessario incremento della terapia betabloccante per ridurre l'elevata frequenza cardiaca con riduzione dell'efficacia della stimolazione.

Il MMG ha esercitato controllo stretto sui parametri clinici (dispnea, peso corporeo, edemi declivi, segni di stasi polmonare/epatica, condizioni generali) e sui parametri di laboratorio (anemia, insufficienza renale, BNP) anche con l'utilizzo di un Diario Quotidiano rilasciato al Paziente. Questo tipo di approccio ha permesso di rilevare tempestivamente i segni di aggravamento ricevendo consigli per gli aggiustamenti terapeutici o per programmare tempestivamente controlli cardiologici o ricoveri.

Il Paziente è stato educato a controllare e segnalare al MMG le variazioni delle sue condizioni generali: incremento di peso, edemi declivi, dispnea sotto sforzo, a riposo o notturna, variazioni della frequenza cardiaca e pressione arteriosa e a modulare l'assunzione dei diuretici, in base all'incremento di peso, sotto il controllo del Medico di Medicina Generale.

BIBLIOGRAFIA

1. www.salute.gov.it/portale/salute p1_5 25 gennaio 2013.scompensocardiaco.
2. World Health Organization. World Health Day 2012 - Ageing and health - Toolkit for event organizers. WHO; 2012.
3. SIMG Scopenso cardiaco. Gestione in Medicina Generale dalla diagnosi al follow up.2016.
4. Regione Lazio 7 ottobre 2015 linee di indirizzo per gestione a livello territoriale della presa in carico del Paziente cronico e relativo percorso attuativo.

Dott.ssa Marina Leporelli, Medico di Medicina Generale, ASL Roma 1

Per la corrispondenza: marilepor@yahoo.it

Politerapia. Interazioni farmacologiche

M. Carmignani, A. R. Volpe

Il trattamento di un paziente con farmaci diversi può giustificarsi per ottimizzare una terapia (ad es. per conseguire un incremento dell'effetto massimale, per ottenere un margine di sicurezza maggiore, per abbreviare il tempo di latenza ed aumentare la durata per l'effetto desiderato). Sono ben note, al riguardo, associazioni farmacologiche ampiamente utilizzate come nel caso della terapia del dolore, dell'ipertensione arteriosa, dell'asma bronchiale, del morbo di Parkinson e del diabete non insulino-dipendente. Può ritenersi, in generale, che una politerapia farmacologica sia ammissibile nei seguenti casi:

- a) contemporaneità di malattie diverse;
- b) integrazione dell'azione specifica del primo farmaco (ad es. sulfametossazolo e trimetoprim; oppiati e FANS nella terapia del dolore);
- c) dimostrato sinergismo e migliore bilanciamento omeostatico tra classi di farmaci a meccanismo d'azione diverso (ad es. farmaci antipertensivi);
- d) trattamento della malattia a più livelli (etiologico, patogenetico e sintomatico come in infezioni mediante chemioterapici, antipiretici ed antitossiemici);
- e) sopravvenuti fenomeni di resistenza, intolleranza o tolleranza per un primo farmaco ovvero quando quest'ultimo non risulti eliminato dall'organismo^{1, 2}.

Sovente, tuttavia, non vi sono motivi plausibili per utilizzare più farmaci nel trattamento di un paziente, tanto più considerando la pericolosità potenziale associata a tale trattamento. Secondo dati di Letteratura, le interazioni farmacologiche avverse (IFA) aumentano in rapporto al numero di farmaci assunti (ad es. con 2-5 farmaci l'incidenza di potenziali interazioni si colloca nell'ordine del 19% e, con 6 o più farmaci, detta incidenza è >80%)³. Inoltre, le stesse interazioni negative ricorrono nello 0.5-2% dei pazienti ospedalizzati rilevandosi, comunque, che i dati relativi risultano molto difficili da sistematizzare anche in relazione alla variabilità individuale ed agli stati patologici considerati. IFA rappresentano, in ogni caso, il 5-20% delle reazioni avverse a farmaci (RAF) ed il 30% delle RAF fatali appare conseguente ad interazioni farmacologiche³. In questi ambiti è da rilevare come IFA rappresentino crescente e preoccupante motivo, anche in Italia, di contenziosi giudiziari in ambito civilistico, penalistico e di danno erariale a carico di esercenti professioni sanitarie.

Interazioni farmacologiche possono osservarsi a seguito di impiego di specialità farmaceutiche contenenti più principi attivi ("associazioni fisse") o di somministrazioni contemporanee od in sequenza ravvicinata di due o più farmaci. In entrambi i casi si deve valutare attentamente l'effettiva necessità di utilizzare più farmaci ovvero la congruenza di una loro combinazione associata. In quest'ultimo caso, inoltre, risulta spesso difficoltoso ottimizzare il regime di dosaggio, la tempistica della somministrazione ed il rispetto degli intervalli di tempo intercorrenti tra gli effetti dei vari componenti in relazione alle singole dosi utilizzate^{4, 5}.

Da non trascurare le interazioni tra farmaci, costituenti alimentari e piante medicinali [anche in relazione ai c.d. "supplementi dietetici/integratori alimentari" (già "medicinali erbari" e "medicinali di origine botanica")]^{1, 2}. Ad es.:

- a) *Aglio (Allium sativum)*: potenziamento, per effetto antiplastrinico, degli effetti di farmaci

- quali Warfarin, Aspirina, Ibuprofene; ridotta biodisponibilità di Saquinavir; aumentato rischio di ipoglicemia in corso di terapie antidiabetiche;
- b) *Ginkgo (Ginkgo biloba)*: riportate IFA con antiplastrinici, anticoagulanti, Efavirenz, Trazodone, Risperidone, Acido valproico e Fenitoina;
- c) *Ginseng*: riportate IFA con Fenelzina, Litio, neurolettici, estrogeni, ipoglicemizzanti, Warfarin, immunostimolanti;
- d) *Erba di S. Giovanni/Ipérico (Hypericum perforatum)*: rischio di sindrome serotoninergica o crisi MAO, per inibita ricaptazione di trasmettitori aminergici, in presenza di antidepressivi e psicostimolanti; ridotta biodisponibilità, per induzione di vari isoenzimi CYP epatici e del trasportatore glicoproteina-P, di farmaci quali Digossina, contraccettivi (con conseguenti gravidanze), Ciclosporina, inibitori di proteasi di HIV, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, Warfarin, Irinotecano (SN-38), Imatinib (per aumentata eliminazione), Teofillina ed antiepilettici;
- e) *Curcumina*: aumentata biodisponibilità di farmaci quali Digossina, Morfina e Paracetamolo per inibizione di enzimi metabolizzanti come CYP3A4 donde rischio grave di *torsades-de-pointes* (in presenza di Chinidina od Amiodarone), trombosi venose profonde (in presenza di contraccettivi orali) e depressione cardiovascolare (in presenza di calcio-antagonisti);
- f) *Coenzima Q10*: antagonismo nei confronti di Warfarin per analogie strutturali con la vitamina K;
- g) *Melatonina*: segnalate interazioni di antagonismo e potenziamento, rispettivamente, con Warfarin e Nifedipina;
- h) *Aloe, Tarassaco, Sambuco, Achillea, Liquirizia*: aggravamento dell'ipokaliemia indotta da diuretici e corticosteroidi;
- i) *Pompelmo*: aumentata biodisponibilità di calcio-antagonisti, antistaminici e contraccettivi orali per inibizione di CYP3A4⁶⁻¹⁰.

Le interazioni tra farmaci^{5, 11-12} possono distinguersi in:

- a) INTERAZIONI CHIMICHE O CHIMICO-FISICHE IN FASE FARMACEUTICA. Si verificano direttamente tra le molecole con relativa modificata biodisponibilità. Ad es.: insuline lente per via sottocutanea insieme ad insulina rapida solubile; idrocortisone inattivante penicilline, kanamicina ed eparina in miscele estemporanee in flebolclisi; possibili inattivazione o biotrasformazione in prodotto più attivo o più tossico come nel caso di calce sodata insieme ad alcuni anestetici inalatori con produzione di fosgene o dicloroacetilene (Tab. 1).
- b) INTERAZIONI IN FASE FARMACOCINETICA (ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, BIOTRASFORMAZIONE, ELIMINAZIONE) E FARMACODINAMICA (AZIONE, EFFETTO). Tali interazioni possono verificarsi anche con un solo medicamento allorché interagente con sostanze endogene e/od esogene come nel caso di additivi alimentari, voluttuari, inquinanti ambientali, eccipienti e correttivi nella formulazione utilizzata.

I gruppi farmacologici più esposti ad interazioni comprendono: a) Anticoagulanti; b) Ipoglicemizzanti orali; c) Antiepilettici; d) Antiaritmici; e) Glucosidi cardioattivi; f) Antipertensivi; g) Neuropsicofarmaci.

Nel caso più semplice di due farmaci (A e B) può considerarsi un particolare effetto indotto soltanto da A e mancante nell'azione di B. In questo caso si avrà *potenziamento* (*sinergismo*) allorché $A + B > A$ ovvero *antagonismo* allorché $A + B < A$ ¹¹⁻¹³. Quest'ultimo può distinguersi in:

- Antagonismo competitivo* (B compete con A per il legame ad un recettore);
- Antagonismo non competitivo* (B agisce su vie trasduzionali attivate dal legame di A ad un recettore);
- Antagonismo fisiologico o funzionale* (B causa un effetto di segno opposto ad A a livello dello stesso effettore biologico);
- Antagonismo biochimico* (B riduce con vario meccanismo non recettoriale la biodisponibilità di A);
- Antidotismo* (reazione chimica tra A e B con formazione di un prodotto inattivo o di un complesso non soggetto ad assorbimento esterno od interno) (Tab. 1).

INATTIVAZIONE/FORMAZIONE DI COMPLESSI	Deferoxamina nell'intossicazione da ferro Acido dimercaptosuccinico (DMPS, succimero) nelle intossicazioni da arsenico, piombo e mercurio. Edetato dicobaltico nell'intossicazione da cianuro
INASSOCIABILITÀ (SOLUZIONI)	Gentamicina + Carbenicillina od Ampicillina Tiopentale + Succinilcolina o Pancuronio od Atracurio o Ketamina Idrocortisone + Penicilline od Eparina o Kanamicina

Tab. 1: Esempi di inattivazione/formazione di complessi e di inassociabilità in soluzione

Sempre nel caso di due farmaci A e B può anche considerarsi che essi causino uno stesso effetto percettibile (ad es. antinfiammatorio)¹¹⁻¹³. In questo caso possono aversi:

- Addizione* (A e B agiscono sullo stesso recettore collocandosi per l'effetto nella zona lineare della curva log-dose/effetto);
- Superaddizione* (analoga al sinergismo);
- Subaddizione* (analoga all'antagonismo);
- Sommazione* (somma algebrica degli effetti di A e B presi singolarmente ed indipendenti dai loro meccanismi di azione).

Le interazioni tra farmaci su BASE FARMACOCINETICA (Tab. 2) possono avvenire a livello di^{1, 5, 11, 13}:

- Interferenze dirette od indirette*. Ad es., a livello gastrointestinale, a causa di variazioni di flusso ematico, svuotamento gastrico, motilità e velocità di transito intestinali e pH; per legame o chelazione dei farmaci; per effetti tossici come quelli indotti da neomicina, acido mefenamico e colchicina; per alterata flora batterica con compromesso metabolismo o riassorbimento enteroepatico di sulfasalazina, levodopa ed etinilestradiolo; per alterate viscosità e formazione di micelle con inibito assorbimento di colesterolo, acidi biliari e retinolo; per rallentato assorbimento di farmaci quali metformina e ciclosporina da parte di octreotide ed acarbosio.

- b) *Assorbimento*. Sono implicate le caratteristiche chimico-fisiche, la solubilità, il grado di ionizzazione ed il legame chimico dei farmaci. Possono esservi:
- *Interazioni dirette*.
Ad es.: tra antiacidi contenenti cationi polivalenti (Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++}) e tetracicline, clorpromazina, sulfonamidi, cumarinici e digitalici; tra sostanze adsorbenti (carbone attivo, colestiramina) e digitalici, vitamine liposolubili, steroidi, anticoagulanti e tiroxina; tra antibiotici riducenti la produzione di vitamina K da parte della flora intestinale.
 - *Interazioni indirette*.
Ad es.: antistaminici- H_2 ed inibitori di pompa protonica riducono l'assorbimento di farmaci acidi quali salicilati modificandone il grado di ionizzazione e la solubilità; parasimpaticomimetici, simpaticolitici e purganti determinano ridotto assorbimento intestinale; antimuscarinici, antistaminici, molti psicofarmaci e xantine metilate inducono aumentato assorbimento intestinale.
- c) *Distribuzione*. Sono particolarmente implicati il legame alle proteine plasmatiche e macromolecole tessutali e la modificata azione del farmaco al sito di azione. Ad es.:
- Cumarinici spiazzati da farmaci quali alcuni barbiturici, antipiretici, fenilbutazone, antibiotici, diuretici e clofibrato;
 - Bilirubina spiazzata (nel neonato) da farmaci quali sulfamidici e vitamina K;
 - Digossina spiazzata da chinidina;
 - Variata affinità della sieralbumina acetilata da acido acetilsalicilico (> per fenilbutazone, < per acido flufenamico);
 - Potenzimento dell'effetto ipotensivo della clonidina da parte delle fenotiazine e di quello ipertensivo delle catecolamine da parte degli antidepressivi triciclici;
 - Fenilbutazone, aspirina e valproato di sodio potenziano l'azione della difenilidantoina;
 - Distribuzione tessutale variata da altro farmaco modificante il flusso ematico locale o meccanismi di trasporto attivo o legame a proteine tessutali.
- d) *Eliminazione*.
- d.1 *Biotrasformazione [Induzione ed inibizione enzimatica¹⁴, clearance epatica]*. Ad es.:
- Fenobarbitale, difenilidantoina, carbamazepina e rifampicina riducono gli effetti di cumarinici, fenilbutazone, corticosteroidi e metadone;
 - I corticosteroidi riducono gli effetti dell'acido acetilsalicilico;
 - La rifampicina e la carbamazepina aumentano il metabolismo degli estrogenici (CYP3A4, CYP2C, CYP2E1) potendo rendere inefficace la contraccezione;
 - Probenecid potenzia gli effetti di penicillina, salicilati, sulfonamidi, sulfonpirazone, indometacina, furosemide, metotrexato, litio e digossina;
 - Gli anticoncezionali orali potenziano gli effetti degli antidepressivi triciclici e dell'antipirina;
 - Inibitori enzimatici quali induttori (vs) di effetti potenziati: Astemizolo vs imidazolici-macrolidi; midazolam vs diltiazem-verapamil; ciclosporina vs diltiazem-verapamil-imidazolici-macrolidi;
 - I beta-bloccanti riducono la *clearance* epatica di lidocaina e disopiramide.

d.2 *Escrezione/Eliminazione (renale, biliare, polmonare).*

- Digitalici e xantine aumentano il flusso renale favorendo la filtrazione glomerulare di molti farmaci;
- Farmaci e funzioni tubulari: Probenecid vs penicillina G, fenilbutazone vs acetoesamide, butazolidinici vs sostanze acide, diuretici tiazidici e dell'ansa vs litio, penicilline e FANS vs metotrexato;
- Diuretici depletori di potassio e tossicità dei glucosidi cardioattivi;
- Favorita escrezione di farmaci acidi (ad es. barbiturici) e basi deboli (ad es. amfetamine) da parte, rispettivamente, di farmaci alcalinizzanti od acidificanti le urine;
- Chinidina, amiodarone e verapamil riducono la *clearance* biliare della digossina;
- Fenobarbitale aumenta l'escrezione biliare di molti farmaci;
- Analettici bulbari ed aumentata eliminazione respiratoria di gas e vapori.

d.3 *Interazioni P-glicoproteina (P-gp)-dipendenti* ^{2, 5, 13}.

P-gp è proteina trasportatrice di membrana ATP-dipendente operante per il trasporto di sostanze dall'interno all'esterno delle cellule. Farmaci ed alimenti riducono l'espressione o la funzione di P-gp (ad es. Verapamil, Claritromicina, Ritonavir, Cardo mariano) ovvero le aumentano (ad es. Rifampicina, Iperico), in tal modo diminuendo ed incrementando, rispettivamente, i processi di eliminazione di molti altri farmaci.

FARMACO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	POSSIBILI INTERAZIONI CON:
ALCOOL ETILICO (ETILISMO CRONICO)	Reazioni disulfiram-simili	Cefalosporine (ad es. Cefamandolo, Cefotetan, Moxalactam) Sulfaniluree (ad es. Clorpropamide)
	Induzione enzimatica	Paracetamolo (Aumentata formazione di suoi metaboliti epatotossici)
ANTICOAGULANTI ORALI	Inibizione enzimatica	Amiodarone, Cimetidina, Fluconazolo (Aumentato effetto anticoagulante)
ANTIMICOTICI AZOLICI	Inibizione enzimatica	Lovastatina, Simvastatina, Midazolam, Alprazolam, Amprenavir, Ritonavir (Loro ridotto metabolismo)
BARBITURICI	Induzione enzimatica	Calcio-antagonisti, Estrogeni, Glucocorticoidi, Fenotiazine, Chinidina (Loro aumentato metabolismo)
LITIO	Ridotta escrezione	Diuretici (soprattutto tiazidici) (Ritenzione di litio)
FERRO	Assorbimento gastrointestinale	Chinoloni, Tiroxina, Tetracicline (Loro ridotto assorbimento)
ANTIBIOTICI CHINOLONICI	Assorbimento gastrointestinale	Sucralfato (Ridotto assorbimento di chinoloni)
NIFEDIPINA	Induzione della glicoproteina-P	Midazolam (Aumentata eliminazione di nifedipina)

Tab. 2: Esempi di interazioni su base farmacocinetica

Le interazioni tra farmaci su BASE FARMACODINAMICA (Tab. 3) possono avvenire, con meccanismi specifici od aspecifici, a livello di ^{1, 5, 11, 13}:

- a) recettori e vie trasduzionali;
- b) stesso sito o sistema fisiologico;
- c) bilancio idrico ed elettrolitico;
- d) meccanismi di trasporto intracellulare.

Possono aversi i seguenti casi:

1. *Antagonismo* ($C < A + B$). Ad es.:

- 1.1 gli antistaminici, i beta-bloccanti ed alfa-bloccanti ed il naloxone riducono gli effetti di istamina, adrenalina, noradrenalina e morfina (antagonismo competitivo);
- 1.2 gli anticoagulanti cumarinici sono antagonizzati dalla vitamina K (antagonismo biochimico);
- 1.3 l'acido folinico antagonizza gli effetti del metotrexato (antagonismo biochimico);
- 1.4 gli estrogeni antagonizzano il warfarin (antagonismo biochimico);
- 1.5 i farmaci antipertensivi sono antagonizzati dai farmaci simpaticomimetici (antagonismo fisiologico).

2. *Sinergismo* ($C \geq A + B$). Può distinguersi in:

- sommazione algebrica o potenziamento (ad es. codeina ed aspirina, meccanismi d'azione diversi);
- addizione (unico meccanismo d'azione od unico recettore, ad es. aspirina e fenacetina);
- sinergismo con degradazione (caso particolare di antagonismo; se A e B agiscono su due recettori diversi con uguale risposta ma A e B sono antagonisti competitivi ciascuno sul recettore dell'altro);
- sinergismo con potenziamento.

3. *Potenziamento* ($C > A + B$). Ad es.:

- 3.1 gli effetti neurodeprimenti dell'etanolo sono potenziati da ipnotici, narcotico-analgesici, antiepilettici, antistaminici ed antipertensivi ad azione centrale;
- 3.2 gli anticoagulanti orali sono potenziati dagli antiaggreganti piastrinici;
- 3.3 gli effetti degli antipertensivi sono potenziati dai neuropsicodeprimenti;
- 3.4 gli effetti degli ipoglicemizzanti orali sono potenziati da salicilati e propranololo¹⁵;
- 3.5 il sindenafil, inibendo la fosfodiesterasi V che disattiva il cGMP, potenzia i nitrati organici che attivano la guanilato-ciclasa (grave ipotensione).

FARMACO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	POSSIBILI INTERAZIONI CON
BENZODIAZEPINE	Antagonismo competitivo	Flumazenil
NORADRENALINA	Antagonismo non competitivo (a livello di effetto vasocostrittore alfa ₂ /cAMP-dipendente)	Papaverina
OPPIATI	Antagonismo fisiologico	Doxapram
CUMARINICI	Antagonismo biochimico	Vitamina K
OXICODONE	Sinergismo (sommazione)	Ketorolac
ASPIRINA	Sinergismo (addizione)	Diclofenac
INIBITORI DI MAO	Potenziamento	Tiramina, Efedrina
DIURETICI TIAZIDICI	Potenziamento	Digossina, Amiodarone, Sotalolo
WARFARIN	Potenziamento	Aspirina
PROMAZINA	Potenziamento	Benzodiazepine

Tab. 3: Esempi di interazioni su base farmacodinamica

Può affermarsi, in conclusione, che, a parte i casi suddetti in cui una politerapia farmacologica è ammissibile od auspicabile, essa dovrebbe essere, in generale, possibilmente evitata. Anche ai fini di una personalizzazione della terapia, la scelta del farmaco particolare nell'ambito delle varie classi richiede sempre più aggiornata e profonda conoscenza delle sue caratteristiche farmaceutiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche onde ottimizzarne il risultato clinico e prevenirne interazioni avverse (con costituenti endogeni, altri xenobiotici e/o principi attivi di provenienza alimentare od erboristica). Risaltano, in proposito, gli straordinari progressi acquisiti in tempi recenti in tema di Farmacologia molecolare che hanno riqualficato il profilo e l'impiego clinico razionale di molti farmaci di varia origine e natura su basi biologiche molto complesse^{2, 13, 16, 17}. Il tutto, naturalmente, collimato alle condizioni fisiologiche, patologiche e fattori di rischio propri del singolo paziente in grado di condizionare o pregiudicare qualitativamente e quantitativamente la risposta terapeutica attesa.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Farmacologia-Principi di base e applicazioni terapeutiche, II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2011; 32-56.
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia, VIII ed. Milano: Edra S.p.A. 2016, 147-58.
3. Rees J, Ritter J, Spector R. Farmacologia clinica e terapia-Linee guida. Napoli: Idelson-Gnocchi, 1996; 79-87.
4. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 304-13.
5. Quinn DI, Day RO. In: Speight TM, Holford NH, eds. Farmacologia e terapia di Avery. Bologna: Zanichelli, 2000; 303-40.
6. Dennehy CE, Tsourounis C. Supplementi dietetici e botanici. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. Farmacologia generale e clinica. Padova: Piccin, 2017; 1250-67.
7. Izzo AI, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Review Article. Drugs* 2009; 69: 1777-98.
8. Genser D. Food and drug interaction. Consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (Suppl. 1): 29-32.
9. Valli G, Giardina EG. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1083-95.
10. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239-82.
11. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management. Facts & Comparisons, 2013 [Quarterly].
12. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. H&H Publications, 2014.
13. Clementi F, Fumagalli G. Farmacologia generale e molecolare, IV ed. Milano: Edra S.p.A., 2016.
14. Mann HJ. Drug-associated disease. Cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin* 2006; 22: 329-45.

15. Tornio A, Niemi M, Neuvonen Pj, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 312-22.
16. Horn JR. Importanti interazioni tra farmaci e loro meccanismi. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. *Farmacologia generale e clinica*. Padova: Piccin, 2017; 1283-97.
17. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: SI 698-721.

Prof. Marco Carmignani, Prof.ssa Anna Rita Volpe, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

Per la corrispondenza: marco.carmignani@univaq.it; annarita.volpe@univaq.it.

Sindromi delle apnee notturne e disturbi cardiovascolari

L. De Lio

Definizione e prevalenza

Si definisce con il termine OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) la sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Secondo uno studio osservazionale su 11 mila autotrasportatori durato dal 2016 al 2017 risulterebbero affetti da OSAS soggetti tra 40 e 70 anni in numero elevato e si stima che circa 6 milioni di italiani in età lavorativa ne siano affetti (55%). È una prevalenza di malattia simile a quella del diabete.

È un disturbo del sonno con impatto sui costi sanitari e sociali sia per le associate comorbilità cardiovascolari e metaboliche, che per la ridotta produttività lavorativa dei pazienti. La sonnolenza diurna che la caratterizza è spesso causa di incidenti stradali e lavorativi.

Si stima che se i potenziali 6 milioni di soggetti affetti da OSAS fossero diagnosticati e trattati preventivamente si otterrebbe un risparmio di circa 15 miliardi di euro (*Convegno della prevenzione dell'OSAS: Guadagno in benessere e salute e risparmio nella vita e sul lavoro, Roma Marzo 2019*). La prevalenza nelle donne è del 2%, aumentando in fase post menopausa.

È stata identificata come sindrome da un neurologo Italiano nel 1956.

È una sindrome multifattoriale e pertanto dovrà essere gestita nell'iter diagnostico terapeutico da un team multidisciplinare composto da Internista, Broncopneumologo, Diabetologo, Neurologo, Cardiologo, Otorinolaringoiatra.

Sarebbe auspicabile una gestione con integrazione tra servizi ospedalieri e la rete dei servizi territoriale, attualmente non facilmente realizzabile nelle diverse realtà regionali.

Cenni di fisiopatologia

OSAS è un disturbo caratterizzato da episodi di ostruzione notturna durante il sonno con riduzione o sospensione totale del flusso aereo.

Il sonno è un processo attivo che coinvolge varie strutture cerebrali situate nel tronco encefalico. Attraverso mediatori chimici, serotonina e noradrenalina, si inibisce la azione della formazione reticolare del tronco, la cui funzione è quella di mantenere la veglia.

Durante il sonno diminuisce il tono dei muscoli delle prime vie aeree, rendendo le pareti di tali strutture, ed in particolare del faringe, più facilmente collassabili in quanto prive di scheletro osteo-cartilagineo.

La riduzione del lume determina un incremento delle resistenze al passaggio dell'aria la cui manifestazione clinica è costituita dal "russamento".

La posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema toraco-addominale condizionando una alterazione degli scambi gassosi¹.

Il sonno è una condizione relativamente sfavorevole per la respirazione poiché manca il "drive" centrale indotto dallo stato di veglia, la posizione declive riduce invece l'efficace meccanica del torchio addominale.

I disturbi respiratori del sonno si possono classificare in ordine di gravità in: russamento saltuario, russamento saltuario ed intermittente, RERA, Ipopnea, Apnea.

RERA (Respiratory effort-related arousals) identifica atti respiratori con aumento progressivo dello sforzo inspiratorio che termina con un "Arousal (risveglio) con riduzione del flusso aereo <30%, non desaturazione di O₂, di durata uguale o superiore a 10 sec.

Ipopnea identifica una ostruzione parziale del flusso respiratorio, con riduzione di almeno il 50% del flusso respiratorio senza significativa desaturazione.

Apnea identifica una ostruzione completa con cessazione intermittente del flusso respiratorio durante il sonno, non inferiore a 10 sec con desaturazione ossiemoglobinica con persistenza dei movimenti respiratori toraco-addominali.

L'indice apnea + ipopnea (AHI) indica il numero di eventi respiratori ipopnoici o apnoici per ora di sonno, identificandone il grado di severità.

Il valore inferiore a 5 non è significativo, tra 5 e 10 identifica una forma borderline, tra 10 e 20 OSAS di grado lieve/moderata, tra 20 e 30 di grado medio con indicazione a cPAP, superiore a 30 di grado severo con indicazione assoluta a cPAP.

Le apnee si definiscono **centrali** quando l'interruzione del flusso aereo è associato alla assenza di movimenti toraco-addominali, **ostruttive** se nonostante la assenza di flusso persistono i movimenti toraco-addominali, **miste** quelle ad esordio simile alle centrali con successive caratteristiche di tipo ostruttivo.

Le apnee ostruttive rappresentano l'85% di tutte le manifestazioni e riconoscono una causa periferica.

Le centrali nei 2/3% sono correlate a danni dei centri nervosi

Le forme miste sono circa il 13%.

La diagnosi si effettua mediante polisonnografi cardiorespiratori. Vi sono in commercio sistemi diagnostici semplificati per uso domiciliare con rilevazione del flusso oro nasale, dei movimenti toraco-addominali, della Sa O₂, FC, del russamento e della rilevazione della posizione del corpo. Apparecchiature più complesse di uso ospedaliero includono anche la registrazione EEG, EOG, EMG, ECG, movimenti delle gambe (dx e sn) e pressione CPAP.

L'OSAS è ancora una sindrome scarsamente diagnosticata forse perché scarsamente ricercata².

Le comorbilità associate spesso spostano l'interesse diagnostico terapeutico sulla singola patologia d'organo tralasciando la concomitante patologia respiratoria causa della esacerbazione delle concomitanti morbilità.

Sono fattori di rischio oltre l'età, anche l'uso di farmaci quali i tranquillanti e gli ipnotici, il fumo per correlata ipertrofia della tonsilla linguale, l'alcool per il suo effetto miorilassante³.

È nota da studi clinici Sleep 2008 la correlazione tra sopravvivenza e grado di severità dell'OSAS. Il 60% in un follow up di 18 anni per pazienti con AHI > 30, dell'85% tra 15 e 30.

Numerose sono le patologie correlate alla sindrome delle apnee notturne: patologie cerebro vascolari quali stroke, patologie cardiache quali angina, infarti, morte improvvisa, aritmie notturne quali bradicardie, blocchi AV, FA, ipertensione arteriosa, ipertensione del circolo polmonare, insufficienza ventricolare sinistra ed insufficienza ventricolare destra.

Una flow chart diagnostica dell'OSAS prevederà dunque:

- 1) analisi del sonno;
- 2) valutazione dell'apparato cardiovascolare
- 3) valutazione dell'apparato respiratorio
- 4) valutazione dell'apparato neurologico.

L'OSAS deve essere sempre considerata una malattia sistemica.

Quale è la sua incidenza nelle malattie cardiovascolari? Per l'ipertensione farmaco resistente 80%, il 60% per lo stroke, 50% per le aritmie e l'insufficienza cardiaca, 30% per la patologia coronarica.

L'obesità sappiamo essere presente nell'80% dei pazienti affetti da OSAS, il diabete nel 50%.

L'OSAS è la causa primaria di ipertensione e nel 30% dei casi trattasi di ipertensione resistente, ma essa stessa è fattore di rischio indipendente di ipertensione^{4,5}.

Il pz iperteso con OSAS è in genere un non dipper notturno all'holter pressorio.

Come già evidenziato l'OSAS può esacerbare patologie preesistenti attraverso la convergenza di meccanismi multipli: meccanici, infiammatori, autoimmuni, chimici. I risvegli intermittenti alterano l'espressione genica del metabolismo cardiaco che regola con ritmo circadiano l'incremento del lavoro cardiaco.

Il sonno interrotto crea una aggressione del cuore in un periodo metabolicamente meno preparato. La attivazione orto simpatica del risveglio condiziona aumento delle catecolamine circolanti realizzando vasocostrizione, tachicardia¹.

È presente una disfunzione endoteliale sia per incrementati livelli di endotelina, causa ulteriore di vasocostrizione periferica, che per stress ossidativo vascolare da incremento della PCO₂ e riduzione di O₂ con riduzione di NO⁶.

L'intermittenza di ipossia - riossigenazione produce radicali liberi con conseguente stato infiammatorio vascolare, testimoniato dall'incremento della PCR, della IL-6, di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione TNF- α ⁷.

Si verifica inoltre una aumentata attività protrombotica per attivazione del fibrinogeno, dell'attività piastrinica, del fattore VIIc e della viscosità ematica.

L'alterata meccanica respiratoria con sforzi inspiratori inefficaci riduce la pressione intratoracica aumentando lo stress di parete del ventricolo sinistro con incremento della richiesta di ossigeno. L'ipertono simpatico e la conseguente vasocostrizione periferica rappresentano per il cuore una "somministrazione di agenti vasopressori intermittenti per anni". Ne consegue ipertrofia ventricolare con progressiva evoluzione verso l'insufficienza ventricolare sinistra⁸.

Riassumendo l'ipossiemia da alterata meccanica respiratoria condiziona incremento della PCO₂ causa di stress ossidativo infiammazione e disfunzione endoteliale, peggiora la perfusione miocardica, attiva la risposta simpatica causando ipertensione, ischemia-infarto miocardico, insufficienza cardiaca aritmie.

La alternanza ipossiemia-riossoigenazione provoca instabilità elettrica, la vasocostrizione del letto vascolare polmonare crea ipertensione polmonare con ripercussione sulla compliance atriale⁹⁻¹¹.

L'ipercapnia aumenta il periodo refrattario atriale, substrato fisiopatologico per l'innescamento della FA.

La downregulation del sistema nervoso centrale contribuisce a sviluppare il diabete condizionando una ridotta tolleranza allo zucchero, è causa altresì della obesità per riduzione della leptina (ormone della sazietà) ed incremento della grelina (ormone della fame). Diabete ed obesità contribuiscono a completare il quadro della sindrome metabolica causa di patologia cardio e cerebro vascolare.

Questi in sintesi sono meccanismi fisiopatologici alla base del rischio cardiovascolare nell'OSAS.

The *Sleep Heart Health Study* pubblicato nel 2006 segnalava la prevalenza 4 volte maggiore della FA nei pazienti affetti da OSAS rispetto ai non affetti (4,8 vs 0,9) ed in una successiva pubblicazione sull'*European Heart Journal* del 2008 si dimostrava una correlazione significativa tra grado di OSAS espresso come AHI tra 15 e 30 e frequenza di FA, ma anche una riduzione delle recidive in pazienti trattati rispetto ai non trattati¹²⁻¹⁴.

Si è stimato che parossismi di FA o episodi di TVNS abbiano una probabilità di insorgere nei 90 sec di apnea ipopnea 18 volte maggiore rispetto a soggetti con normale respirazione.

Si deve poi sottolineare una maggiore recidiva di FA post ablazione¹⁴. Se infatti l'ablazione induce una alterazione della compliance atriale a causa della estensione cicatriziale con incremento della pressione post capillare, nei pazienti OSAS le alterazioni fisiopatologiche già in atto si sommano a quelle post procedurali. La terapia con CPAP favorirebbe una migliore risposta alla ablazione.

Le aritmie ventricolari TVNS o TVS sono spesso causa di morte aritmica più frequentemente nelle prime ore della notte¹⁵.

Nei pazienti con prevalenza di aritmie ventricolari in un quadro di insufficienza ventricolare, l'ICD ha dimostrato di prevenire eventi aritmici fatali, per interventi appropriati specie in coloro con AHI >15 in apnee di origine centrale^{4, 16-18}.

Conclusioni

Lo sforzo della comunità scientifica attuale è di proseguire mediante la realizzazione di ampi studi randomizzati l'osservazione di questa popolazione con patologie intersecanti.

Infatti l'osservazione che alcune patologie cardio vascolari possano beneficiare dal concomitante trattamento dell'OSAS ha implicazioni cliniche^{5, 19}.

In un editoriale Somers e coll sottolineano quanto segue: *"I pazienti non sono consapevoli che le apnee notturne siano una patologia, anche il rischio cardiovascolare ed il deficit cognitivo progressivo ad essa associato è generalmente sottovalutato nella popolazione generale. I pazienti non accettano di buon grado la terapia ventilatoria, spesso non percepita come terapia al pari dei farmaci assunti per le concomitanti patologie cliniche. D'altra parte le comorbilità spesso offuscano il ruolo etiologico dell'OSAS. Vi è inoltre carenza di grandi trial randomizzati che dimostrino il beneficio della terapia ventilatoria nel migliorare la prognosi cardiovascolare. È giunto il momento, concludono gli Autori, di definire le conseguenze delle alterazioni del sonno, non solo come sintomi ma soprattutto come acceleratrici del rischio cardiovascolare"*.

Non si hanno al momento dati per raccomandare un trattamento a tappeto per tutti i pazienti affetti da OSAS, ma i dati clinici attualmente disponibili confortano sul trattamento dei pazienti sintomatici con maggiore rischio cardiovascolare.

L'accettazione della diagnosi da parte del paziente, il suo coinvolgimento nel trattamento terapeutico con l'ausilio di nuove tecnologie respiratorie, le evidenze attese dai numerosi trial in corso modificheranno certamente l'approccio a tale patologia²⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Taranto Montemurro L, Floras JS, Millar PJ, et al: Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to sympathetic activity in patient with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 142: 1222-8.
2. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 541-7.
3. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors in the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-9.
4. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-6.
5. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
6. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-8.
7. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010; 121: 1114-21.
8. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-31.
9. Karkoulis K, Lykouras D, Sampsonas F, et al. The role of Endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and Endothelin 1 antagonist. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1059-66.
10. Fridman O, Bradley TD, Chan CL, Parkers R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077-82.
11. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.
12. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2010; 137: 1078-84.
13. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
14. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1364-71.
15. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.

16. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmoström K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patient with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-602.
17. Sharf SM, Bianco JA, Tow DE, Brown R. The effect of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63: 871-5.
18. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea- hypopnea and incident stroke: The Sleep heart health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-77.
19. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J AM Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
20. Covassin N, Somers VK. From resistant airway to resistant hypertension: sleep apnea and disparities in cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 139: 1285-8.

Dott.ssa Lucia De Lio, UTIC, Cardiologia 1, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: lucia.delio@alice.it

Vaccini in Pneumologia e Cardiologia

S. D'Antonio

Il 26 aprile 2017 a Roma veniva presentata all'Università Cattolica la XIII edizione del Rapporto Osservasalute (2015), un'approfondita analisi dello stato di salute della popolazione e della qualità dell'assistenza sanitaria nelle Regioni italiane, pubblicata dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane che ha sede presso l'Università Cattolica di Roma e coordinato dal Professor Walter Ricciardi, allora Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane¹.

Questo documento dimostrava come una riduzione dei servizi che il SSN forniva ai cittadini insieme ad una scarsa prevenzione, ai pochi screening oncologici e, soprattutto, al calo delle vaccinazioni avessero determinato, per la prima volta in Italia, una diminuita aspettativa di vita, un fenomeno con solo due precedenti nel mondo occidentale in tempo di pace: uno in un paese democratico, la Danimarca, nel 1996 ed uno in corso del disgregamento del regime totalitario Russo che aveva interrotto gli investimenti in sanità.

Per la prima volta negli ultimi 10 anni infatti in Italia nel 2015 la speranza di vita alla nascita è arretrata, con un decremento di 0,2 punti per gli uomini (80,1) e 0,3 per le donne (84,7), ma con un dato più crudo di 54.000 morti in più rispetto all'anno precedente che sicuramente rende più drammatica la considerazione rispetto ai valori percentuali.

In questo periodo è stato significativo il calo delle adesioni nella campagna di vaccinazione tra gli anziani, che sono peraltro proprio una delle fasce di popolazione più a rischio di complicanze dell'influenza. Negli anziani ultra 65enni la copertura antinfluenzale in nessuna regione ha raggiunto i valori considerati minimi (75%) e ottimali (95%) dal PNPV. Nell'arco temporale 2003-2004/2014-2015, per quanto riguarda la copertura vaccinale degli ultra 65enni, si è registrata una diminuzione a livello nazionale del 22,7%, passando dal 63,4% al 49% di questo gruppo^{2, 3}.

Vaccinazione antiinfluenzale

L'influenza ha da sempre rappresentato per la Sanità Pubblica un serio problema ed una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle complicanze di una malattia infettiva che di fatto ogni persona può sperimentare più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive e che vede nella prevenzione e nell'attuazione delle misure di controllo l'unica strategia di successo.

In Europa l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Casi sporadici possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è trascurabile.

Le raccomandazioni annuali per l'uso dei vaccini antinfluenzali in Italia sono elaborate dal Ministero della Salute dopo la revisione di una serie di aspetti, tra cui: il carico della malattia influenzale e le popolazioni target per la vaccinazione; sicurezza, immunogenicità ed efficacia dei vaccini antinfluenzali; altri aspetti rilevanti.

Le epidemie influenzali annuali sono associate a elevata morbosità e mortalità. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno in Europa si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiono ogni anno per complicanze dell'influenza. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base⁴.

Esistono due tipi principali di virus dell'influenza: A e B. I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Nel corso del tempo, la variazione antigenica (deriva antigenica) dei ceppi si verifica all'interno di un sottotipo di influenza A o di un lineaggio B. La possibilità sempre presente di deriva antigenica, che può verificarsi in uno o più ceppi di virus dell'influenza, richiede che i vaccini antinfluenzali stagionali vengano riformulati ogni anno.

Il periodo di incubazione dell'influenza stagionale è solitamente di due giorni, ma può variare da uno a quattro giorni. Gli adulti possono essere in grado di diffondere l'influenza ad altri da un giorno prima dell'inizio dei sintomi a circa cinque giorni dopo l'inizio dei sintomi. I bambini e le persone con un sistema immunitario indebolito possono essere più contagiosi.

I sintomi dell'influenza includono tipicamente l'insorgenza improvvisa di febbre alta, tosse e dolori muscolari. Altri sintomi comuni includono mal di testa, brividi, perdita di appetito, affaticamento e mal di gola. Possono verificarsi anche nausea, vomito e diarrea, specialmente nei bambini. La maggior parte delle persone guarisce in una settimana o dieci giorni, ma alcuni soggetti (quelli di 65 anni e oltre, bambini piccoli e adulti e bambini con patologie croniche), sono a maggior rischio di complicanze più gravi o peggioramento della loro condizione di base.

In tutto il mondo, le epidemie annuali provocano circa un miliardo di casi di influenza, da circa tre a cinque milioni di casi di malattia grave e da circa 250.000 a 500.000 decessi.

InfluNet Epi

Una rete di medici sentinella, attiva dalla stagione 1999/2000, rileva l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI). Tale sistema si basa sulla collaborazione di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza, coordinati dal Reparto di epidemiologia, biostatistica e modelli matematici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

InfluNet Vir

Raccoglie dati sulla caratterizzazione di virus influenzali epidemici, coordinato dal Centro Nazionale OMS per l'influenza (National Influenza Centre – NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive); l'attività è svolta in collaborazione con una rete di laboratori di riferimento regionale (Rete InFluNet), periodicamente riconosciuti dal NIC per le attività di diagnostica e caratterizzazione di virus influenzali.

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 riportano tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio⁵⁻⁷.

Uno studio del Prof. Dal Negro, presentato durante il XIX Congresso nazionale della Società Italiana di Pneumologia a Venezia dal 13 al 15 ottobre u.s, dimostra che la maggioranza (tre quarti) dei costi deriva dall'assenteismo lavorativo e/o scolastico indotto dall'infezione influenzale o simil-influenzale, oltre che dalla spesa per farmaci sintomatici di fascia C e quindi a totale carico del cittadino: per antitosse, mucolitici, antinfiammatori e aerosol si spendono circa 27 euro l'anno, mentre per il vaccino antinfluenzale, che potrebbe evitare molti dei casi di infezione respiratoria da virus influenzali, appena 2,40 euro.

I dati dello studio del Prof. Dal Negro mostrano inoltre che un quarto dei soggetti intervistati spenderebbe di tasca propria oltre 20 euro per prevenire un episodio di influenza o una sindrome simil-influenzale, anche se nel caso dell'influenza la pratica della vaccinazione, pur a basso costo per la famiglia e per il SSN, risulta ancora sottoutilizzata. Di fatto, nonostante il 70% degli intervistati consideri essenziale la vaccinazione, solo il 14% si vaccina ogni anno e circa il 60% non lo ha mai fatto⁹.

Nella riunione annuale, svoltasi a Ginevra il 22 febbraio 2018¹⁰, l'OMS ha pertanto indicato che la composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2018/2019 sia la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria); e
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata).

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria). Il vaccino per la stagione 2018/2019 conterrà pertanto una nuova variante antigenica di sottotipo H3N2 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), che sostituisce il ceppo A/Hong Kong/4801/2014, ed una nuova variante antigenica di tipo B (B/Colorado/06/2017), lineage B/Victoria, che sostituirà il ceppo B/Brisbane/60/2008.

Si fa inoltre presente che recentemente AIFA ha condotto un approfondimento sull'assenza di lattice/latex/gomma naturale nelle diverse componenti delle siringhe pre-riempite (es. cappuccio, pistone, tappo) dei vaccini influenzali autorizzati per la stagione 2017-2018. L'approfondimento ha evidenziato che nessuno dei vaccini autorizzati al commercio in Italia contiene Latex.

Occorre sottolineare che la protezione indotta dal vaccino comincia due settimane

dopo l'inoculazione e perdura per un periodo di sei-otto mesi, poi tende a declinare. Per tale motivo, e poiché i ceppi in circolazione possono subire mutazioni, è necessario sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale all'inizio di ogni nuova stagione influenzale¹¹⁻¹³.

Controindicazioni e precauzioni

Il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a:

- lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in tali fasce d'età);
- soggetti che abbiano manifestato una reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose o una reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino (da "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" NIV-ISS-Ministero della Salute);
- una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta.

Un'anamnesi positiva per sindrome di Guillain-Barré insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale costituisce controindicazione alla vaccinazione¹⁴⁻¹⁶.

False controindicazioni

- Allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche;
- malattie acute di lieve entità;
- allattamento;
- infezione da HIV e altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale^{17, 18}.

Vaccinazione antipneumococcica

Tra le polmoniti, le più frequenti sono quelle di origine batterica che derivano dallo *Streptococcus pneumoniae*, meglio noto come pneumococco. Nel 2013 solo in Italia si sono registrati oltre 9.000 decessi per polmonite, quasi tre volte quelli dovuti a incidenti stradali e venti volte quelli causati dall'influenza. La consapevolezza sul vaccino è molto bassa in Italia: 2 persone su 3 con malattia polmonare e 8 su 10 del gruppo ad alto rischio di contrarre la polmonite non ne conoscono l'esistenza. La maggioranza del campione (86%) ritiene che i vaccini "aiutino a prevenire le malattie infettive" e uno su due dichiara che "vaccinarsi contro la polmonite" è una misura di prevenzione efficace. Eppure, solo il 4% degli adulti si è vaccinato, percentuale che "sale" al 5% tra soggetti a rischio di contrarre la malattia. Analizzando il percorso dei pazienti dalla consapevolezza sulla malattia fino alla vaccinazione, emerge che solo il 19% di chi è a conoscenza del vaccino vi si sottoporrà effettivamente. "L'unico strumento di prevenzione primaria efficace per evitare l'infezione da pneumococco e prevenire sia lo sviluppo delle malattie sia le complicanze che il batterio può portare è la vaccinazione, in particolare con il vaccino

coniugato, in modo da generare nel sistema immunitario un meccanismo di "allerta" pronto a reagire nel caso di infezione da pneumococco. Negli adulti è sufficiente un'unica somministrazione"^{19, 20} (AGI).

Un'analisi del 2012 pubblicata sull'European Respiratory Review afferma che in Europa, i costi della polmonite si attestano a circa 9,8 miliardi di euro l'anno di cui: 5,5 miliardi per la cura dei pazienti ricoverati, 500 milioni per i pazienti non ricoverati, 200 milioni per la terapia farmacologica e 3,6 miliardi per costi indiretti e giorni di lavoro persi. In uno studio italiano riguardante i costi delle malattie respiratorie, il costo medio per anno per il trattamento di un paziente affetto da polmonite acquisita in comunità è stato stimato essere di 1.586,04 € per un costo complessivo stimato per il SSN di circa 500 milioni di euro. I costi di ospedalizzazione legati alla patologia pneumococcica in Italia sono particolarmente elevati; per quanto concerne la polmonite si stima un costo di 5.019 € per paziente fra ricovero (4.669 €) e gestione ambulatoriale nei giorni successivi (350 €).

I vaccini polisaccaridici sono efficaci come difesa contro i batteri dotati di una capsula polisaccaridica, inducono una risposta immunitaria relativamente debole (soprattutto anticorpi IgM), determinano una risposta cellule T indipendente, ma dosi ripetute non inducono una risposta di memoria immunologica ('booster'). La coniugazione di antigeni polisaccaridici ad una proteina carrier (ad esempio tossina difterica o tetanica inattivata) determina una risposta cellule T dipendente, le cellule T helper attivate inducono la risposta umorale delle cellule B, vengono prodotti anticorpi IgG, si forma un maggior numero di cellule della memoria, si determina una risposta "booster". Quindi la coniugazione migliora nettamente la qualità e la durata della risposta immunitaria. Tra i vaccini polisaccaridici coniugati ricordiamo: Haemophilus influenzae B, meningococco C, meningococco tetravalente (A,C, W 135, Y), pneumococco 7 valente, pneumococco 10 valente, pneumococco 13 valente²¹⁻²³.

- Nell'anziano è necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico. Va posta attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune²⁴⁻²⁶.
- La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. Le Regioni che, per situazioni epidemiologiche e di contesto volessero offrire la vaccinazione a due coorti d'età, dovrebbero prediligere i 65enni e i 70enni. La vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale (che rappresenta in tale caso una occasione opportuna), ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antiinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nella vita.

Vaccinazione anti Herpes zoster

L'herpes zoster è la conseguenza di una riattivazione del virus varicella-zoster

(VVZ), virus a DNA della famiglia degli Herpesviridae, che, al momento della primo-infezione, è all'origine della varicella.

Nella maggior parte dei casi la varicella si contrae durante l'infanzia. Più del 99% degli adulti fino a 40 anni di età sono entrati in contatto con il VVZ. In seguito alla prima infezione, il VVZ rimane sotto forma latente per tutta la vita nei gangli nervosi sensoriali del midollo spinale. Chiunque abbia già avuto una varicella può sviluppare un herpes zoster; tuttavia, la riattivazione del VVZ è più frequente nelle persone immunodepresse o anziane, il rischio associato all'età, essendo probabilmente legato al declino osservato durante il normale processo di invecchiamento dell'immunità acquisita al momento della primo-infezione e dell'immunità specifica a mediazione cellulare. Pertanto, si osserva un aumento progressivo della gravità dell'herpes zoster e delle sue complicazioni nelle persone di età superiore ai 50 anni.

In seguito alla riattivazione e alla replicazione del virus in un ganglio, questo migra attraverso i nervi sensoriali verso il dermatomero corrispondente. L'herpes zoster si manifesta sotto forma di eruzione cutanea dolorosa unilaterale, generalmente limitata al dermatomero innervato dal ganglio nervoso interessato. L'eruzione inizia con un importante arrossamento, seguito dall'apparizione di vescicole che seccano dopo pochi giorni e formano una crosta che infine si stacca. L'eruzione è accompagnata da un'intensa sensazione di bruciore e/o da dolori con sintomi generali. A seconda della localizzazione, le complicazioni dell'herpes zoster acuto possono essere gravi, in particolare in caso d'infezione oculare con un rischio di cecità se un trattamento non è intrapreso. Nella maggior parte dei paesi occidentali, la prevalenza stimata dell'herpes zoster oftalmico è di circa il 10%. Se questo stato dura più di tre mesi, si parla di nevralgia post-erpetica (NPE). La NPE colpisce circa il 20% dei malati di più di 65 anni. Gli attacchi dolorosi sono talvolta molto intensi e possono compromettere notevolmente la qualità di vita delle persone che ne sono affette.

Le persone affette da un deficit dell'immunità cellulare presentano un rischio maggiore di essere colpite dall'herpes zoster e dalle sue complicazioni come la NPE. Più specificamente, fanno parte di questa categoria i pazienti affetti da una malattia tumorale, le persone con un'infezione HIV avanzata e quelle affette da un disturbo congenito dell'immunità cellulare o sottoposte a terapia immunosoppressiva, le persone affette da BPCO.

Il vaccino Zostavax® è un vaccino vivo attenuato i cui componenti sono gli stessi del vaccino monovalente contro la varicella ma di cui la concentrazione del virus è circa 14 volte più alta (ceppo attenuato Oka/Merck del VVZ). Contiene tracce di neomicina (tuttavia, un'allergia da contatto alla neomicina non rappresenta una controindicazione). Il vaccino è in grado di rafforzare l'immunità naturale contro VZV per controllare la riattivazione e la replicazione del virus e pertanto prevenire l'Herpes zoster e ne riduce la severità. Il vaccino riduce significativamente:

- i casi di Herpes zoster,
- i casi di nevralgia post-erpetica (PHN);
- il dolore e la severità della patologia.

L'efficacia del vaccino anti Herpes zoster è stata dimostrata da studi condotti su più di 60.000 persone. A oltre 30.000 di queste è stato somministrato il vaccino. Il vaccino Zostavax ha un'ampia esperienza di utilizzo sul campo. In Inghilterra per esempio, è raccomandato per tutti i soggetti dai 70 ai 74 anni di età con una strategia di recupero a 78-79 anni. La campagna vaccinale è iniziata già a partire dal 2013 e ha raggiunto più del 50% della popolazione coinvolta in queste fasce di età.

I risultati di un'analisi di costo-efficacia di una campagna vaccinale anti Herpes zoster rispetto all'attuale strategia terapeutica sulla popolazione italiana tra i 60 e i 79 anni dimostra che l'intervento vaccinale anti Herpes zoster risulta essere costo efficace e sostenibile per il SSN.

Il vaccino è approvato in 60 Paesi in tutto il mondo e ne sono state distribuite più di 39 milioni di dosi. Può essere somministrato per via sottocutanea o intramuscolare. La posologia prevede la somministrazione di una sola dose. In uno studio condotto su 38.546 uomini e donne dai 60 anni in su che non avevano alcuna precedente storia di Herpes zoster, il vaccino ha ridotto del 51% il rischio di sviluppare l'Herpes zoster e del 67% i casi di nevralgia posterpetica rispetto al placebo.

Un altro studio, Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST), è stato condotto in persone di età compresa tra 50 e 59 anni. Nello studio ZEST, il vaccino ha ridotto del 70% il rischio di sviluppare l'Herpes zoster rispetto al placebo (95% CI, 54-81).

Uno studio a lungo termine (8 anni di distanza dalla vaccinazione) ha confermato che l'efficacia del vaccino nella prevenzione della nevralgia posterpetica si mantiene stabile. Infatti nella fascia di età 60-69 anni tale efficacia è pari a 71% (95% CI, 54-81).

Un'analisi HTA condotta dall'EUnetHTA, un network di esperti indipendente, ha riconosciuto il valore dell'efficacia clinica e di campo del vaccino anti Herpes Zoster di MSD^{27, 28}.

BIBLIOGRAFIA

1. Rapporto Osservasalute 2015: osservatorio nazionale sulla salute nelle regioni italiane. www.osservatoriosullasalute.it/rapporto-osservasalute.
2. Ministero della Sanità. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. www.salute.gov.it.
3. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale. www.trovanorme.salute.gov.it.
4. Circolare Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. www.salute.gov.it

5. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Review Vaccines* 2017; 16: 723-36.
6. Rondy M, Omeiri NE, Thompson MG, et al. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systemic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect* 2017; 65: 381-94.
7. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Gennaio 2017 <http://www.salute.gov.it/imgs/C17>. G.U. 18/02/2017-Serie generale-n.41.
8. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis* 2018; 217: 731-41.
9. Dal Negro RW, Zanasi A, Turco P, Povero M. Influenza e sindromi simil-influenzali: convincimenti dei pazienti, attitudine alla prevenzione e al trattamento, e impatto sulla popolazione generale. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 7.
10. W.H.O. Seventy-first World Health Assembly. Ginevra 21-26 maggio 2018. <https://www.who.int/about/governance/world-health-assembly/seventy-first>.
11. Bartolozzi G. Vaccini e Vaccinazioni. Terza edizione. Milano: Elsevier, 201
12. SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. I vaccini e le vaccinazioni. Opuscolo SIF 2017. <http://www.fimnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20I%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book 13th Edition and Supplement 2017. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html><https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>
14. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf World Health Organization. Vaccine Safety basic e learning course. Module 2-Type of vaccines and adverse reactions. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/>
16. Felicetti P, Trotta F, Santuccio C, et al. per il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione. *Medico e Bambino* 2016; 35: 449-52.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Guide to contraindication to vaccinations. Atlanta: CDC 2003. <http://www.idph.state.il.us/health/infect/contra2003.pdf>
18. Istituto Superiore di Sanità - Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. A cura di G Gallo, R Mel, MC Rota, 2009, v, 92 p. Rapporti ISTISAN 09/13.http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf
19. Conversano M. HappyAgeing. Alleanza per l'invecchiamento attivo. www.happyageing.it.
20. Esposito S, Franco E, Gavazzi G, Gil de Miguel A, Trigo JAL. The public health value of vaccination for seniors in Europe. *Vaccine* 2018; 36: 2523-8.
21. Lin PL, Michaels MG, Green M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005; 116: 160-7.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal disease among infants and children –Use of 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 2010; 59: No RR-11:1-19. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5911.pdf>
23. Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? Chest 2010; 138: 486-90.
24. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2012; 61:816-19. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6140.pdf>
25. O'Brien KR, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? Lancet Infect Dis 2007; 7: 597-606.
26. Pneumovax: scheda tecnica e prescrivibilità. <http://www.torrimedica.it/farmaci/schedetecniche/Pneumovax.asp>.
27. Le P, Rothberg MB. Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST). JAMA 2018; 178: 248-58.
28. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. WER 2014; 89: 265-88. <http://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>.

Dott. Salvatore D'Antonio, U.O.C. Pneumologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: skip50@libero.it

ECM “Cuore Polmone 2019”

9 aprile 2019

Presidente: Alfonso Maria Altieri
Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò
Corresponsabili Scientifici: Giovanni Minardi, Giovanni Peliti

Seconda Giornata

Moderatori: F. Pasqua, P. Scavalli, A. M. Altieri, G. Munafò,
M. Signora, G. Minardi, S. Scarlata, M. Zotti

Le bronchiectasie: diagnostica radiologica

G. Pedicelli

Per **bronchiectasie** si intende uno stato di dilatazione permanente ed irreversibile delle vie aeree che riconosce diverse cause, prime fra tutte, l'infiammazione cronica ed i processi flogistici ricorrenti. Il *meccanismo patogenetico comune*, ove si escludano le cause congenite, si esprime con un “circolo vizioso” costituito da: danno all'epitelio ciliato ed alle ghiandole mucipare, successivo deterioramento dell'apparato elastico-muscolare della parete amplificato dai colpi di tosse cronica, progressiva dilatazione, fibrosi ed ispessimento della parete bronchiale con deformazioni morfologicamente *cilindriche-varicose-cistiche*¹.

Lo stato infiammatorio cronico comporta un incremento della vascolarizzazione arteriosa sistemica locale con possibili episodi emoftoici fino ad emottisi gravi che possono richiedere interventi di embolizzazione delle arterie bronchiali.

La diagnostica radiologica delle bronchiectasie è spalmata su due periodi storici culturalmente diversi: il primo è scandito dalle immagini prodotte con la metodologia broncografica, il secondo è conseguente all'avvento della tomografia computerizzata (TC).

La **broncografia**² ha tradotto in immagini molto efficaci la cultura broncologica dell'apparato respiratorio nel periodo compreso fra la sua nascita (1923) e l'introduzione nella pratica clinica della TC, specialmente nella versione ad alta risoluzione verso la metà degli anni '90 del secolo scorso. Dal punto di vista morfologico, la distinzione nelle tre forme anatomo-patologiche di bronchiectasie (cilindrica, varicosa, cistica), descritta con reperti anatomici da Reid nel 1950, contribuì ad identificare le cause patogenetiche correlate, il comportamento funzionale e le possibili complicanze.

La diagnostica per immagini, come pure la pratica clinica, ha vissuto un periodo di relativo disinteresse all'argomento delle bronchiectasie, in gran parte legato al progressivo abbandono della broncografia - considerata una pratica invasiva - e all'attesa di immagini affidabili offerte dalla crescita della TC. Peraltro, la caduta d'interesse da parte dei clinici è derivata anche dalla obiettiva riduzione epidemiologica delle bronchiectasie, sia per la storica riduzione delle tubercolosi dopo l'introduzione della Rifampicina (1963) sia per la diffusione delle vaccinazioni contro le più comuni infezioni dell'infanzia e dell'adolescenza.

La broncografia, che configura in modo accuratissimo in 3D la parete interna dei bronchi fino alle diramazioni bronchiolari più periferiche, senza soluzione di continuità, può offrire straordinarie informazioni d'ordine funzionale nelle valutazioni inspiratorie/espирatorie, mostrando sia la variazione di calibro diffusa e/o circoscritta, sia la eventuale rigidità della parete bronchiale ed i perfetti rapporti con eventuali lesioni aderenti al bronco². La TC offre la visione diretta dell'intera parete bronchiale ma non la continuità anatomica nella sua architettura, per ottenere la quale bisogna ricorrere a tecniche di ricostruzione digitale delle immagini sui tre piani assiale-coronale-sagittale, senza mai raggiungere la perfezione broncografica.

Nella pratica clinica attuale ***l'imaging delle bronchiectasie*** è affidato alla Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), essendo difficilmente riconoscibili sulla *radiografia standard*, salvo casi particolarmente vistosi. Tuttavia la radiografia del torace può quantomeno far sospettare le bronchiectasie con irregolari reperti di: densità tubulari, ispessimenti a binario, noduli "ad anello", persistenti ed irregolari areole di consolidazione parenchimale³.

L'acquisizione delle immagini mediante HRCT prevede spessori molto sottili, dell'ordine di circa 1 mm condotte in continuità in apnea inspiratoria e, in casi selezionati, integrata da acquisizioni in espirazione per la enfattizzazione di eventuali aree di air-trapping la cui estensione è fortemente indicativa del livello di generazione del bronco ostruito. La *tecnica di ricostruzione delle immagini* prevede la possibilità di documentazione sui piani assiale-coronale-sagittale consentendo un'accuratezza diagnostica molto elevata sia nella documentazione diretta dell'albero bronchiale sia delle frequenti ricadute funzionali e nelle complicanze flogistiche. Queste ultime costituiscono il più delle volte la ragione clinica che porta all'effettuazione dell'esame. Le bronchiectasie molto periferiche, che colpiscono diramazioni di calibro dell'ordine di 2 mm o meno, definite *bronchioloectasie*, meritano una particolare tecnica di ricostruzione nota con l'acronimo Minip (Minimum intensity projection). Questa tecnica può risultare preziosa, ad esempio, nella diagnostica differenziale fra le bronchioloectasie periferiche correlate con diverse forme di fibrosi polmonare e le microcisti sub pleuriche tipiche del reperto "honeycombing" della fibrosi polmonare idiopatica. Le *acquisizioni in espirazione* vengono effettuate su casi selezionati generalmente per valutare la localizzazione topografica ed il volume di polmone ostruito nei casi di flogosi bronchiale e bronchiolare cronica o nel sospetto di broncomalacia.

Il classico segno diretto delle bronchiectasie, documentato in HRCT, è costituito dall'immagine di "anello con castone": esso riproduce la sezione trasversale di un bronco dilatato a pareti ispessite con accanto un vaso che lo accompagna, il ramo dell'arteria polmonare, di dimensioni normali. Normalmente, nel soggetto giovane adulto il rapporto

fra i diametri delle due formazioni è approssimativamente di 1:1. Nel soggetto anziano tale rapporto è considerato ancora normale fino a valori di 1,3:1, senza segni clinici di patologia bronchiale.

La valutazione funzionale inspiratoria/espilatoria della parete bronchiale è notevolmente inferiore a quella offerta dalla broncografia. Peraltro, la valutazione funzionale della HRCT consente di documentare in modo brillante i segni indiretti dell'ostruzione bronchiale e bronchiolare, offrendo la possibilità di valutazione anche quantitativa delle aree di air-trapping.

Nel passato, anche recente, accanto al rinnovato interesse clinico-radiologico-epidemiologico¹⁻⁵, sono state proposte diverse classificazioni delle bronchiectasie derivanti da diversi punti di vista. Una delle ultime, particolarmente equilibrata e completa mi sembra quella proposta da L. Cantin et al.⁶ che tiene conto delle cause e dei modelli di distribuzione topografica: quest'ultimo elemento preannuncia i caratteri distintivi fra alle forme correlate con la **fibrosi cistica (CF)** rispetto a tutte le altre forme (nCF).

BIBLIOGRAFIA

1. Cole P, Wilson R. Host-Microbial Interrelationships in Respiratory Infection. CHEST 1989; 95: 11S-17S.
2. Citroni GA, Di Guglielmo L, Pigorini L. La Broncografia. Il Pensiero Scientifico Ed; Roma, 1957.
3. Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. RadioGraphics 2015; 35: 1011-30.
4. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 647-56.
5. Barke AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346: 1383-93.
6. Cantin L, Bankier A, Eisenberg R. Bronchiectasis. Am J Roentgenology 2009; 193: W158-W171.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Primario Emerito Radiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giopedicelli@gmail.com

Patologia Polmonare Ostruttiva: Nuovi Trials Clinici

E. Li Bianchi, E. Cavalletti

La BPCO è una malattia caratterizzata dalla prevalenza di sintomatologia respiratoria con limitazione al flusso aereo associata ad anomalie delle vie aeree. Spesso è una patologia associata ad altre comorbilità: cardiopatia, insufficienza renale cronica, diabete, malattie neurodegenerative...

Il principale fattore di rischio è rappresentato dall'abitudine tabagica; frequenti le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri.

Si viene ad instaurare un processo cronico infiammatorio ad opera del rilascio e del reclutamento di elementi pro-infiammatori a livello della mucosa bronchiale con conseguente ed inevitabile danno epiteliale.

Fondamentale per la diagnosi di BPCO dal punto di vista sintomatologico: la tosse cronica produttiva associata ad infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori e un VEMS < 0,70 post BD che mette in evidenza l'ostruzione bronchiale.

Le Linee Guida Gold 2019 tengono in considerazione oltre che i diversi gradi di ostruzione della BPCO inquadrata come lieve, moderata, grave e molto grave, anche ulteriori aspetti come la dispnea del paziente, il CAT Score, il numero di riacutizzazioni nonché la necessità di ricorrere ad eventuale ricovero in struttura ospedaliera.

Il trattamento terapeutico principale della BPCO prevede l'impiego di farmaci broncodilatatori. I Trials clinici hanno l'obiettivo di verificare che una nuova terapia che sia sicura, efficace e migliore di quella correntemente impiegata.

Tra i trials clinici ricordiamo lo Studio Flame multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli, il cui obiettivo primario è stato quello di dimostrare che l'associazione IND/GLY fosse almeno non inferiore a SFC nella riduzione di tutte le riacutizzazioni in 52 settimane di trattamento. Il Flame ha dunque dimostrato la superiorità di IND/GLY vs SFC sul tasso delle riacutizzazioni moderate/gravi del 17%. Dunque la superiorità del LABA/LAMA in termini di broncodilatazione rispetto a LABA/ICS (Fig. 1).



Fig. 1: Studio Flame

Lo Studio Trilogy ha invece volto dimostrare la superiorità della tripla terapia ICS/LABA/LAMA rispetto ad ICS/LABA e rispetto a LAMA /tiotropio (Fig. 2).



Fig.2: Studio Trilogy

Infine lo Studio Impact ha invece confrontato la tripla e la duplice terapia in un unico erogatore dimostrando che la tripla terapia con fluticasone furoato-umeclidinio-vilanterolo è risultata a più basso numero di riacutizzazioni rispetto a fluticasone furoato-vilanterolo o umeclidinio-vilanterolo (Fig. 3).

La tripla terapia sembra inoltre aver ridotto il tasso di ospedalizzazione dei pazienti BPCO rispetto all'impegno di umeclidinio-vilanterolo.



Fig. 3: Studio Impact

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Feetham L, Kleinert S. Respiratory medicine and critical care: a call for papers for ERS. Lancet 2017; 5: 468.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide for COPD Diagnosis, Management and Prevention. 2019 Edition. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf.

Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963-73.

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.

Dott. Enrico Li Bianchi, UOC Pneumologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Dott.ssa Elena Cavalletti, Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma

Per la corrispondenza: enrico.libianchi@tiscali.it; elena.cavalletti@teletu.it

Gli Antibiotici in Pneumologia

G. Munafò

La terapia antibiotica costituisce uno dei presidi fondamentali della Medicina e uno dei campi di maggior successo terapeutico.

La terapia antibiotica è particolarmente importante nel campo delle Malattie Respiratorie, caratterizzate storicamente da sempre, per quanto riguarda l'Infettivologia Pneumologica, da uno spettro di situazioni differenti che non ha pari in altre discipline.

Infatti queste patologie si manifestano in modo diverso, e in tutte le età della vita: dal neonato, al bambino, all'adulto, all'anziano. Possono essere primarie o viceversa, sopraggiungere come sovente accade, in un paziente già sofferente per altra patologia acuta o cronica. Pertanto diversi profili professionali e diverse specialità mediche sono interessate al trattamento, oltre allo Pneumologo, nella gestione di questi pazienti: dal MMG, al neonatologo, all'Intensivista...

Già nel 1895 il capitano medico della Regia Marina Militare Italiana Vincenzo Tiberio pubblicò sugli Annali di Igiene Sperimentale, una rivista pubblicata in italiano, il suo lavoro sulle proprietà antibatteriche delle muffe, tra cui il *Penicillium glaucu*. Tiberio sperimentò l'azione battericida degli estratti acquosi delle colture sia in vivo, su cavie e conigli, sia in coltura su stafilococco, sul batterio del tifo, carbonchio e colera. Il Seicento è stato il secolo della Peste. Il Settecento il secolo del Vaiolo. L'Ottocento vide una malattia come regina incontrastata: la Tubercolosi.

Nel 2050 (The Economist) le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti all'anno, superando i decessi per tumore (8,2 milioni), diabete (1,5 milioni) incidenti stradali (1,2 milioni) con una previsione di costi che supera i 100 trilioni di dollari.

- In Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e risulta al di sopra della media europea.
- Nel nostro Paese ogni anno, dal 7 al 10 % dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi (cit. da A. Altieri).

Le più frequenti Patologie Respiratorie Infettive che usualmente trattiamo con Terapia antibiotica e delle quali prevalentemente ci occuperemo in questo articolo, sono:

1. *Esacerbazioni Acute della Bronchite Cronica (AECB)*. La Bronchite Cronica è una patologia frequente, ad alta prevalenza, che viene spesso sottodiagnosticata o confusa con altre patologie (Reflusso Gastroesofageo, GERD, che è causa a nostro avviso sopravvalutata di tosse prevalentemente notturna, Malattie delle prime vie aeree o della Trachea etc). La Bronchite Cronica è caratterizzata da sintomatologia spesso subdola, a volte con tosse ed espettorato che possono essere scarsi e soprattutto sottostimati dal paziente e dal Medico, e soprattutto è caratterizzata dalle cosiddette *riacutizzazioni* (AECB), caratterizzate da peggioramento del carattere purulento dell'espettorato, dalla sua maggiore produzione, dalla tosse e, a volte ma non sempre, da febbre o febricola.

Le *riacutizzazioni* interrompono i periodi intercritici di apparente stabilità. A volte le riacutizzazioni, spesso di natura batterica, sono innescate da una precedente infezione virale. Non ci stanchiamo mai di sottolineare l'importanza del Vaccino Antinfluenzale, indispensabile per le persone affette da patologie croniche, ma che consigliamo assolutamente a tutti, anche le persone giovani e in buona salute.

I batteri più comunemente presenti nelle AECB, sono H. Influenzae, S. Pneumoniae, M. Catarrhalis ("infernal trio": Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis), ma anche P. Aeruginosa, S. Aureus, K. Pneumoniae, E. Coli. Tuttavia frequentemente la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia empirica è indispensabile.

2. *Le Polmoniti acquisite in ambiente extraospedaliero, le CAP (Community Acquired Pneumonias)*, sono una Patologia frequente, ad alta incidenza, con un ampio spettro di caratteristiche.

A volte sono caratterizzate da un decorso lieve, ma di contro, non infrequentemente, da un inizio o un decorso gravi e che richiedono, il trattamento in reparto ospedaliero o in ICU (Unità di Terapia Intensiva).

I Germi più frequentemente responsabili delle CAP sono S. Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Mycoplasma Pneumoniae, Legionella Pneumophila, Chlamydia Pneumoniae. Frequentemente inoltre sono implicati alcuni Virus. In particolare, i Virus più frequentemente presenti variano a seconda dell'età del soggetto affetto.

Così nell'infanzia, sono implicati Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), Parainfluenza, Influenza A e B. Negli adulti, Influenza A e B (raramente Adenovirus, VZV, EBV, Coxsackievirus, Hantavirus). Negli anziani, Influenza A e B, Parainfluenza, Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Nei deficit immunitari cellulari, Cytomegalovirus (CMV). Tuttavia nel 62% dei casi la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia presuntiva è indispensabile.

3. *HAP (Hospital Acquired Pneumonias). Le Polmoniti acquisite in ambiente sanitario*, presentano caratteristiche di particolare gravità, sia perchè gravano su soggetti spesso già defedati, sia perchè causate da germi difficili, spesso resistenti agli antibiotici. I germi più frequentemente responsabili delle HAP sono Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Staphylococcus Aureus, Aerobi Gram Negativi.

4. *Germi presenti in ICU. Nei pazienti con Polmonite ricoverati in Unità di Terapia Intensiva*, è frequente il rilievo di germi difficili e multiresistenti. Questo, come vedremo, richiede una terapia poliantibiotica nella maggior parte dei casi. I germi più frequentemente implicati sono lo S. Aureus spesso Meticillinoresistente, (17.4%), lo Pseudomonas Aeruginosa (17.4%), la Klebsiella Pneumoniae, Enterobacter Spp. (18.1%), Haemophilus Influenzae.

Nella presente trattazione focalizzeremo la nostra attenzione prevalentemente sulle CAP e sulle AECB.

Principali CLASSI di ANTIBIOTICI e loro MECCANISMO D'AZIONE.

Le Principali Classi di antibiotici sono:

1. Betalattamine
2. Macrolidi
3. Chinoloni
4. Sulfamidici
5. Rifamicine
6. Aminoglicosidi

Meccanismo d'azione degli antibiotici.

Il meccanismo d'azione delle Betalattamine (Penicilline e Cefalosporine) è l'inibizione della sintesi del peptoglicano con conseguente distruzione del cell wall del batterio. I Macrolidi legano la Subunità Ribosomiale 50S, determinando l'inibizione della Sintesi Proteica. I Chinoloni inibiscono la DNA Girasi con conseguente inibizione della replicazione del DNA. I Sulfamidici hanno azione antimetabolica (bloccano il metabolismo dell'Acido Folico del batterio, agendo come analoghi dell'acido p-amminobenzoico-PABA). Le Rifamicine e l'Etambutolo agiscono inibendo la trascrizione del DNA all'RNA dei Batteri. Infine gli Aminoglicosidi, agiscono inibendo la sintesi delle proteine batteriche (per azione su proteina S12 della subunità 30S dei ribosomi).

Meccanismi di resistenza batterica.

Le resistenze batteriche costituiscono un enorme problema di sanità pubblica e sono purtroppo in costante aumento.

I principali meccanismi di resistenza batterica sono:

- 1- riduzione della permeabilità della membrana batterica esterna/parete agli antimicrobici (Cotrimossazolo);
- 2- espulsione dell'antibiotico fuori dalla cellula (Macrolidi e Chinoloni);
- 3- degradazione enzimatica dell'antibiotico dentro o fuori dal microrganismo (beta-lattamasi);
- 4- modificazioni del sito bersaglio del farmaco con impedimento del legame (Penicilline, Macrolidi e Chinoloni);
- 5- produzione di nuove sostanze in luogo di quelle colpite (nuova diidrofolato reduttasi non inibita da Cotrimossazolo);
- 6- esistono anche differenti forme coordinate di resistenza batterica, in particolare per lo *P. Aeruginosa* (P.A.): questo batterio ha la possibilità di sussistere in forma libera, *planctonica*, oppure di formare *biofilm di aggregati batterici*. I batteri dei biofilm hanno maggiore adesività, maggiore resistenza, e sono capaci di un'azione genica coordinata attraverso l'emissione di piccole molecole diffusibili (*Quorum Sensors*).

Il trattamento antibiotico delle Patologie Polmonari.

Le Linee Guida (GL) che indirizzano il trattamento delle Malattie Infettive Respiratorie sono piuttosto univoche e concordano. La terapia peraltro non ha subito negli ultimi anni sostanziali variazioni, anche nelle GL più recenti che abbiamo preso in considerazione, come le GL dell'ATS (American Thoracic Society) del 2018.

Inizieremo dalle CAP. Dobbiamo distinguere fra il paziente che contrae la CAP e che necessita di ricovero e il paziente che non necessita di ricovero. Fra i pazienti ricoverati, alcuni, in base alle condizioni cliniche, vengono trattati in Divisione Medica, altri vengono trattati in ICU (Unità di Terapia Intensiva).

Il trattamento empirico del paziente con CAP trattabile in ambiente non ospedaliero, prevede l'utilizzo, ma solo nei casi più lievi, di un macrolide non associato ad altro antibiotico. I Macrolidi maggiormente utilizzati sono Azitromicina e Claritromicina.

Tuttavia frequentemente viene spesso utilizzato, con maggiore efficacia, un Fluorochinolone, quale la Levofloxacin, attivo anche sullo Streptococco Pneumoniae, oltre che su Mycoplasma, Chlamydia Pneumoniae, Legionella Pneumophila. Analoga efficacia, rispetto al Fluorochinolone utilizzato in monoterapia, ha l'associazione tra un Betalattamico e un Macrolide, associazione peraltro molto ben tollerata. La terapia va condotta da un minimo di 7 giorni fino a circa 3 settimane (o più in casi selezionati). Si sconsiglia l'associazione di cortisone nelle CAP trattate in ambiente extraospedaliero. L'aggiunta di cortisone, come confermano due recenti meta-analisi, non è di alcun beneficio e, ovviamente, può dar luogo a complicanze mediche. L'uso del cortisone, salvo eccezioni, è da riservarsi solo alle forme gravi di CAP che necessitano di ricovero ospedaliero.

Il paziente con CAP che necessita di ricovero in Divisione Medica, peraltro viene in genere sottoposto a terapia analoga a quella del paziente trattato in ambito extraospedaliero, ovvero con un Fluorochinolone oppure con l'associazione tra un Betalattamico e un Macrolide.

Diversa è la situazione del paziente con CAP grave che necessita di ricovero in ICU. In questo caso, come abbiamo visto sopra, ci troviamo di fronte a germi difficili e multiresistenti, e la terapia necessita frequentemente di triplice associazione antibiotica. Vengono, in tale caso, utilizzate con effetto sinergico, associazioni comprendenti Betalattami con azione anti Pseudomonas (Piperacillina-Tazobactam, Cefepime, Imipenem, Meropenem). Una terapia molto efficace è l'associazione di questi Betalattami con un Aminoglicoside e Azitromicina (o Ciprofloxacina). Se si sospetta la presenza di Stafilococco Aureo Meticillinoresistente, si aggiunge la Vancomicina o il Linezolid.

Le HAP (Hospital Acquired Pneumonias).

Le Polmoniti acquisite in ambiente sanitario, come dicevamo sopra, presentano caratteristiche di particolare gravità, sia perchè gravano su soggetti spesso già defedati, sia perchè causate da germi difficili, spesso resistenti agli antibiotici. I germi più frequentemente responsabili delle HAP sono Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Staphylococcus Aureus, aerobi Gram negativi. La Terapia prevista è simile a quella che viene utilizzata nelle CAP gravi, spesso basata su terapia antibiotica con 3 o più farmaci, tenendo anche presenti le GL del singolo ospedale, basate su ricerche microbiologiche epidemiologiche che devono essere condotte in loco.

Esacerbazioni Acute della Bronchite Cronica (AECB).

Nelle esacerbazioni acute della Bronchite Cronica, la diagnosi è generalmente basata su un peggioramento acuto del pattern abituale dei sintomi respiratori del paziente: aumento della dispnea, della tosse, dell'espettorato o della purulenza dell'espettorato. Non esiste un biomarker convalidato di una AECB. La causa più comune sembra essere l'infezione delle vie respiratorie da batteri o virus. Come dicevamo sopra, batteri più comunemente presenti nelle AECB, sono *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *M. Catarrhalis* ("infernal trio": *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), ma anche *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *K. Pneumoniae*, *E. Coli*. Tuttavia frequentemente la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia presuntiva è indispensabile. Le attuali GL prevedono l'utilizzo di terapia antibiotica (salvo che nelle riacutizzazioni più lievi). Gli antibiotici utilizzati sono diversi, Amoxicillina ad alte dosi, Amoxiclavulanato, Cefalosporine, Chinoloni ad attività antipneumococcica, Telitromicina, Azitromicina e Claritromicina. Nelle riacutizzazioni più gravi associazioni, come Chinolonici con spettro anti Gram negativi (come la Ciprofloxacina) e Cefalosporine (e Corticosteroidi). Si utilizzano frequentemente Broncodilatatori (LAMA o, in alcuni casi, LABA e CS, questi ultimi sia per via inalatoria, che per via sistemica).

Un approccio terapeutico interessante alla Bronchite Cronica, che sta emergendo con forza in questi ultimi anni, è la terapia impropriamente detta "preventiva" che prevede l'utilizzo, al di fuori delle riacutizzazioni, di Azitromicina per lunghi periodi. Un articolo interessante e completo è stato pubblicato sul NEJM nel 2011 da Connet et Al. In questo studio l'Azitromicina è stata utilizzata al dosaggio di 250 mg al giorno per 1 anno, con ottimi risultati per quanto riguarda la minore insorgenza delle AECB. La tolleranza è stata ottima. Preoccupazioni vi sono circa la possibile insorgenza di resistenze batteriche. Riteniamo che questo tipo di terapia vada riservato all'ambito specialistico.

In conclusione, riteniamo di poter affermare che il vasto campo della terapia antibiotica, ha un inquadramento molto chiaro e ben definito nell'ambito della Infettivologia Pneumologica. Le GL sono chiare e prevedono l'utilizzo di diverse classi di antibiotici, a seconda del quadro clinico presente (CAP, AEC, HAP e altre Patologie Respiratorie).

Non va dimenticato che, come sempre, la terapia va individualizzata e va rapportata a ogni singolo paziente e ogni singolo caso, valutando le comorbilità presenti. A questo proposito, si parla oggi di *Tailored Medicine*, ma il Buon Medico sa da sempre che questo è uno dei segreti della sua professione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020415.

Bresser P, Out TA, van Alphen L, Jansen HM, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic *Haemophilus influenzae* airway infections: comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 947-52.

G. Munafò - "Gli Antibiotici in Pneumologia"

Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.

Dressler DD, SFHM, FACP reviewing Stern A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 13 Briel M et al. *Clin Infect Dis* 2018 Feb 1. Steroids for Community-Acquired Pneumonia: the body of evidence grows. *NEJM Journal Watch* 2018.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: updated 2017. <https://goldcopd.org/>.

Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance -- United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.

Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 262-7.

Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.

Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathologies and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-65.

Soler N, Ewig S, Torres A, Filelia X, Gonzalez J, Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-22.

Tilert T, Dillon C, Paulose-Ram R, Hnizdo E, Doney B. Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Respir Res* 2013; 14: 103.

US Preventive Services task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315: 1372-7.

Zhou Y, Zhong N, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 923-35.

Prof. Giuseppe Munafò, Già Dirigente Pneumologo, AO San Camillo-Forlanini, Roma.

Docente del Corso di Malattie Polmonari Interstiziali della II Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: giuseppe.munaf@gmail.com

L'Insufficienza respiratoria: aspetti fisiopatologici

C. Mollica

Premessa

Data la complessità dell'argomento che necessiterebbe di uno spazio che va oltre le finalità della Rivista, verranno trattati unicamente alcuni dei principali meccanismi fisiopatologici ad essa sottesi; pertanto anche per quanto attiene all'aspetto clinico-terapeutico si faranno solo brevissimi cenni ad essi strettamente connessi.

Definizione ed Etiopatogenesi

Per Insufficienza Respiratoria (I.R.) si intende l'incapacità del sistema respiratorio di mantenere un'adeguata concentrazione di ossigeno (O₂) nel sangue arterioso necessaria a soddisfare il fabbisogno metabolico basale cellulare; nonché di rimuovere all'esterno dell'organismo l'anidride carbonica (CO₂), prodotto finale del metabolismo cellulare, contenuta nel sangue venoso¹.

Definizione, questa, su base fisiopatologica che prevede la misurazione dei gas (O₂ e CO₂) sotto forma delle rispettive pressioni parziali nel sangue arterioso, allorché vengano misurate in respiro spontaneo, in aria ambiente, con una frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) pari al 21% dell'aria inspirata, a riposo e a livello mare (760 mmHg).

L'IR è definita da una PaO₂ inferiore a 55-60 mmHg (8 kPa) o da un rapporto PaO₂/FiO₂ < 300, e da una PaCO₂ superiore a 45 mmHg (6 kPa) in assenza di compensazione per alcalosi metabolica. Tali valori non sono rigidi ma vanno combinati con i dati anamnestici e la clinica¹.

Il sistema respiratorio è costituito da due componenti: il parenchima polmonare deputato agli scambi gassosi, e la pompa che ventila i polmoni, quest'ultima composta dalla gabbia toracica (muscoli respiratori inclusi), dai centri respiratori allocati nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e dalle vie nervose efferenti.

L'IR può essere causata pertanto da un danno che interviene a livello di un qualsiasi anello della catena che presiede alla funzione respiratoria, la quale si estende dai Centri Respiratori (CR) fino all'alveolo, attraverso i moto-neuroni del midollo spinale, la placca neuro-muscolare, le vie aeree extra ed intra-parenchimali.

Oltre all'IR *pneumogena*, caratterizzata da un'ipossia dovuta ad una bassa tensione di O₂ nel sangue ("*ipossiémica*"), occorre ricordare che esistono peraltro altre forme di ipossia: "*anémica*", per deficit di circolo o da carenza di emoglobina; "*stagnante*" da ridotto flusso ematico ai tessuti; "*isto-tossica*" o cellulare, quale si riscontra in alcune miopatie, o per alterazione dei meccanismi di utilizzazione dell'O₂ (come si verifica, ad esempio, nella sepsi o in patologie da deficit enzimatico).

In questa sede verrà trattata unicamente l'IR "pneumogena" ("*ipossiémica*"), distinta secondo Roussos C, Koutsoukou A² in "*lung failure*" o Insufficienza polmonare parenchimale

propriamente detta (è colpita la funzione di “scambiatore di gas” del polmone) (IR tipo I) - caratterizzata da ipossiemia con normo- o ipo-capnia - e in “pump failure” o insufficienza del “mantice toraco-polmonare” (ventilatoria), allorché venga meno la cosiddetta “pompa ventilatoria” (IR tipo II), definita dal rapido instaurarsi di un'ipercapnia associata ad ipossiemia, conseguente ad ipoventilazione alveolare² (Fig. 1).

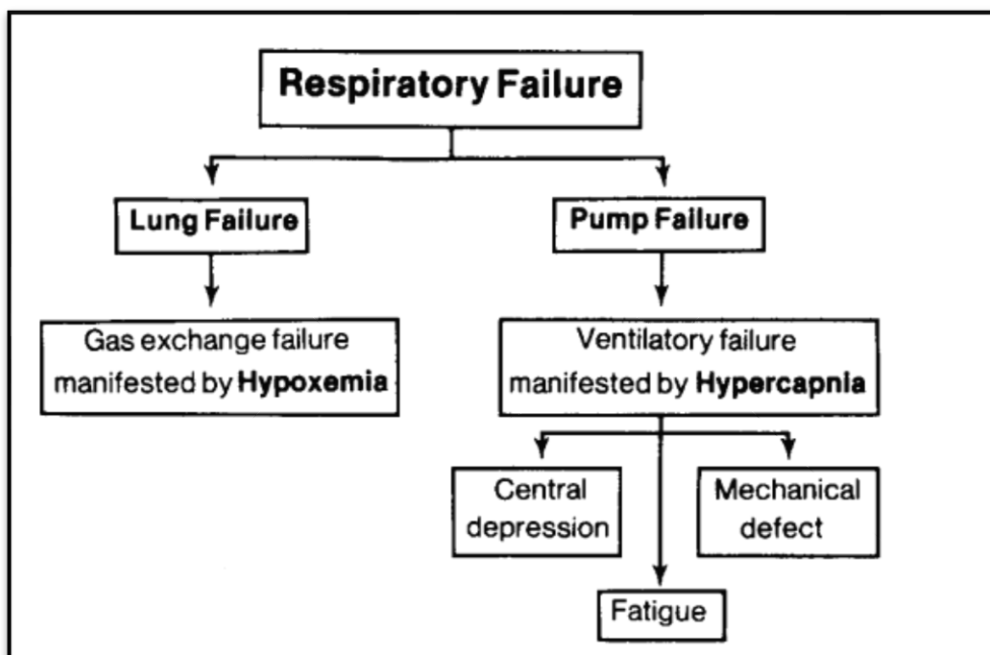


Fig. 1: Da: Roussos C, Macklem PT. N Engl J Med 1982; 307: 787 (spiegazione nel testo)

Edema polmonare acuto cardiogeno (EPA), Insufficienza respiratoria acuta (“*Acute Respiratory Distress Syndrome*”: ARDS), Polmoniti, Enfisema polmonare*, Interstiziopatie, nonché alcune vasculopatie polmonari (tra cui la Trombo-Embolia: TEP), riconoscono come momento patogenetico l’IR tipo I; Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma bronchiale, lesioni del SNC e periferico, Neuro-Mio-Distrofie e lesioni midollari o della placca neuro-muscolare, la IR di tipo II. Sebbene l’ipossiemia sia sempre presente, è l’insorgenza di ipercapnia che permette di distinguere l’una dall’altra (precoce nel Tipo II, tardiva ma irreversibile e con significato prognostico sfavorevole nel tipo I) (Tab. 1 e 2).

Va detto, peraltro, che i due tipi di IR possono coesistere nello stesso paziente, come ad es. nei paz. con EPA o crisi asmatica grave: i quali, prima sviluppano un’ipossiemia e, al persistere o all’aggravarsi delle condizioni cliniche, presentano ipercapnia. Va peraltro sottolineato che è l’incapacità di mantenere un’adeguata

* *Enfisema polmonare: rientra nell’IR tipo I poiché riconosce quale momento patogenetico iniziale la “malattia delle piccole vie aeree” (di calibro inferiore ai 2 mm). Le piccole vie aeree si chiudono a volumi polmonari sempre più alti, passando da VR (volume residuo) (nel giovane adulto) a CFR (capacità funzionale residua) (nell’anziano, per riduzione della retrazione elastica polmonare); nell’enfisema, il volume al quale si chiudono supera la CFR, determinando intrappolamento di aria e conseguente maldistribuzione del rapporto V_A/Q con aumento dello spazio morto fisiologico ed ipossiemia.*

concentrazione di O₂ nel sangue arterioso a definire la IR, pur in presenza di un valore di gas carbonico inferiore o normale, come si verifica nelle fasi iniziali di IR tipo I.

- polmoniti
- edema polmonare acuto cardiogeno (EPA)
- acute respiratory distress syndrome (ARDS)
- trombo-embolia polmonare (TEP)
- vasculiti
- annegamento
- enfisema polmonare

Tab. 1: I.R. tipo I (polmonare): etiologia

- Centri respiratori del tronco encefalico (ad es. sedativi/ipnotici, eccesso di O₂)
- Motoneuroni centrali (ad es., trauma del midollo cervicale)
- Cellula delle corna anteriori (ad es., poliomiolite)
- Motoneuroni periferici (ad es., poliradicolopatia ascendente, Sclerosi Laterale Amiotrofica)
- Giunzione (placca) neuromuscolare (ad es., miastenia grave)
- Muscoli respiratori (ad es., miopatie, distrofie muscolari, *fatica muscolare!*)
- Gabbia toracica (es., cifoscoliosi, fibrotorace, toracoplastica, spondilite anchilosante, volet costali)
- Vie aeree intra-parenchimali (BPCO)

Tab. 2: I.R. tipo II (ventilatoria): etiologia

Il che è dovuto alla differente diffusione dei gas (O₂ e CO₂) attraverso la membrana alveolo-capillare; infatti la CO₂, diffondendosi molto più rapidamente dell'O₂, si presenta con valori ematici alterati solo in fase avanzata di IR di tipo I, allorché allo shunt destro-sinistro, si somma il "*mismatch*" ventilo/perfusorio...e la fatica muscolare².

La diagnosi di I.R., come già detto, è possibile unicamente grazie alla misurazione nel sangue arterioso delle pressioni parziali di O₂ (PaO₂) e CO₂ (PaCO₂), le quali dipendono ognuna dalle rispettive pressioni alveolari, che variano in funzione della ventilazione alveolare (V_A)^{**}.

^{**} Ventilazione alveolare (V_A): volume di aria inspirata che arriva agli alveoli nell'unità di tempo; è in funzione (*f*) diretta con la P_AO₂ (P_AO₂ = *f* V_A) e indiretta con la P_ACO₂ (P_ACO₂ = *f* 1 / V_A).

Le loro variazioni influenzano direttamente gli scambi gassosi secondo l'equazione dei gas alveolari.

Equazione dei gas alveolari e ventilazione alveolare

L'equazione dei gas alveolari è molto utile per comprendere i meccanismi che presiedono agli scambi gassosi³. Essa, pur nella complessità concettuale, si basa su un principio molto semplice; cioè che a livello del mare (a 760 mmHg), la pressione totale dei gas (O₂, CO₂, N₂ ed H₂O) negli alveoli è di 760 mmHg, e che, se sono note le pressioni parziali di tre dei quattro gas, la quarta può essere ottenuta per differenza.

Pertanto: $P_{AO_2} = F_{iO_2} (P_B - 47) - P_{ACO_2} (F_{iO_2} + 1 - F_{iO_2} / QR)$ (α),
dove P_{ACO_2} è la pressione alveolare di CO₂, P_{AO_2} è la pressione alveolare di O₂; F_{iO_2} è la frazione inspirata di O₂, P_B la pressione barometrica, 47mmHg la pressione del vapor acqueo, QR il quoziente respiratorio (pari a 0,8); da α , attraverso passaggi matematici qui omessi, semplificando avremo:

$$P_{EO_2} - P_{iO_2} (V_d / V_t)$$

$$P_{AO_2} = \frac{P_{EO_2} - P_{iO_2} (V_d / V_t)}{1 - V_d / V_t} \quad (\beta)$$

dove P_{AO_2} , P_{EO_2} e P_{iO_2} sono, rispettivamente, le pressioni parziali di ossigeno nell'aria alveolare, nell'espirsto e nell'aria inspirata e V_d/V_t è il rapporto spazio morto (V_d) su volume corrente (V_t).

Quest'ultimo parametro (V_d/V_t) è in relazione diretta con la differenza di pressione parziale di CO₂ tra sangue arterioso ed aria espirata ed indiretta con la sua pressione parziale arteriosa:

$$P_{aCO_2} - P_{ECO_2}$$

$$V_d/V_t = \frac{P_{aCO_2} - P_{ECO_2}}{P_{aCO_2}} \quad (\delta)$$

ed è valido indice di ventilazione alveolare (V_A).

Infatti poiché quest'ultima (V_A) è in rapporto diretto con la CO₂ prodotta (V_{CO_2}) ed indiretto con la P_{aCO_2} , secondo l'equazione:

$$V_A = V_{CO_2} / P_{aCO_2} \quad (\Phi),$$

il V_d/V_t sarà indice di V_A efficace quanto più ridotto sarà lo spazio morto (anatomico/funzionale) in rapporto al volume corrente.

Inoltre, da Φ consegue che, a parità di V_{CO_2} :

- se V_A aumenta, la P_{aCO_2} si riduce, e si genera *Alcalosi Respiratoria* ($pH \geq 7,44$)³;
- se V_A si riduce, la P_{aCO_2} aumenta, e si genera *Acidosi Respiratoria* ($pH \leq 7,33$)⁴.

Da β , semplificando ulteriormente, avremo:

$$P_{AO_2} = P_{iO_2} - P_{aCO_2} / 0.8, \text{ dove } P_{iO_2} \text{ è la pressione di O}_2 \text{ nell'aria inspirata } [P_{iO_2} = F_{iO_2} \times (P_B - P_{H_2O})], \text{ e } 0.8 \text{ il quoziente respiratorio (QR).}$$

Notasi che il valore medio di P_{ACO_2} viene assunto di egual valore della P_{aCO_2} durante respirazione tranquilla, a livello del mare ed in aria ambiente, dal momento che la CO₂ diffonde talmente velocemente, attraverso la membrana alveolo-capillare, che la sua pressione parziale nel sangue che lascia ogni singolo alveolo è sempre uguale alla sua pressione parziale nel gas alveolare.

Tuttavia occorre tener presente che il valore può divergere in presenza di shunts veno-arteriosi, di occlusione vascolare polmonare, di gravi ineguaglianze nella

distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione (V_A/Q), nella respirazione rapida e superficiale, oltre che in caso di somministrazione di inibitori dell'anidraasi carbonica.

Non è invece possibile considerare la PaO_2 equivalente alla $P_{A}O_2$ poiché, a differenza di quella per la CO_2 - che è lineare - la curva di dissociazione dell'Hb per l' O_2 presenta un andamento sigmoide. Infatti mentre per la CO_2 la differenza tra sangue arterioso ($PaCO_2 = 40$ mmHg) e sangue venoso misto ($P_vCO_2 = 46$ mmHg) è di appena 6 mmHg - e pertanto uno shunt venoso ($Dxt \rightarrow Sin$) influenza solo in maniera trascurabile il valore di $PaCO_2$ - per l' O_2 , essendo la P_vO_2 (40 mmHg) notevolmente inferiore alla PaO_2 (95 mmHg), ogni alterazione della distribuzione del V_A/Q si traduce in modificazioni della PaO_2 di grado molto maggiore della $P_{A}O_2$, così determinando un gradiente alveolo-arterioso per l' O_2 ($A-aPO_2$) di sensibile entità.

Dall'equazione dei gas alveolari discende, tra l'altro, che:

- 1) in respiro spontaneo di aria ambiente a 760 mmHg l'ipercapnia si verifica solo per ipoventilazione alveolare, associata sempre ad ipossiemia;
- 2) che somministrare ossigeno senza incrementare adeguatamente la ventilazione peggiora l'ipercapnia.

Per gli eventuali approfondimenti dei complessi meccanismi che, regolando i rapporti PCO_2/PO_2 nell'aria alveolare e nel sangue capillare - descritti nel grafico di Fenn e Rhan⁵ (Fig. 2) - permettono gli scambi gassosi, si rimanda ai trattati di Fisiopatologia Respiratoria.

Un po' di storia: i valori "critici" di PaO_2 - $PaCO_2$

Il valore normale dei gas, a riposo ed in respirazione di aria ambiente, è di 40 (± 4) mmHg per la $PaCO_2$ e di un valore attorno ai 95 mmHg per la PaO_2 , con un range assai ampio per quest'ultima, in funzione dell'età. Il suo valore più basso è di 80 mmHg per un soggetto sano di 20 aa, fino ad un valore di 70 mmHg in un soggetto (sano) di 70 aa⁶.

Tra i fattori responsabili della sua sistematica riduzione, in specie tra i 40 e i 60 aa, - ipoventilazione alveolare, alterazione nella diffusione trans-membrana, aumentata disomogeneità nella distribuzione intra-polmonare del rapporto V_A/Q - quest'ultima può essere considerata la maggiore responsabile⁷. Oltre all'età, anche il peso corporeo, l'attitudine tabagica e la $PaCO_2$ sono in relazione inversa con la PaO_2 ⁸.

Analoga variazione dei valori di PO_2 e PCO_2 arteriosa si verifica procedendo dagli apici alle basi nella stazione eretta, a causa della diversa distribuzione che il rapporto V_A/Q ha anche nel soggetto normale. Infatti agli apici - più ventilati ma meno perfusi ($V_A/Q = 3,3$) - avremo PaO_2 attorno ai 130 mmHg e $PaCO_2$ di 28 mmHg (con un pH di 7,51), mentre alle basi, dove la perfusione è maggiore della ventilazione ($V_A/Q = 0,63$), la PaO_2 scenderà a 89 mmHg mentre la $PaCO_2$ salirà a 42 mmHg (con un pH di 7,39)⁹.

Come già accennato, è l'insufficiente pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) a caratterizzare uno stato di IR; tuttavia il livello di "ipossiemia" necessario a definirlo non è sempre stato il medesimo nel corso degli anni; per l'equazione dell'aria alveolare (vedi sopra) anche il valore di $PaCO_2$ si è andato modificando consensualmente.

L'IR è stata di volta in volta definita da una $PaO_2 < 70$ mmHg, e una $PaCO_2 > 45$ mmHg⁸; da una $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 49$ mmHg¹¹; per Flenley, 1970¹² da una $PaO_2 < 50 - 55$ mmHg: da un valore, cioè, tale da non riuscire ad assicurare un'adeguata ossigenazione tessutale, definita da una pressione parziale tessutale di O_2 pari a 10mmHg.

Come identificare le cause di ipossiemia

I principali fattori di ipossiemia si possono identificare tramite la misura del gradiente alveolo-arterioso (A-a) per l'O₂ (A-a O₂) che è la misura della differenza tra concentrazione alveolare (A) e concentrazione arteriosa (a) di O₂ ed è espresso in mmHg (valore normale per un adulto non fumatore: 5-10 mmHg)^{***}.

Infatti, partendo dall'equazione (semplificata) dell'aria alveolare:

$P_{AO_2} = P_{iO_2} - P_{aCO_2} / 0.8$ considerando che la P_{aCO_2} varia in f diretta della sua produzione (VCO₂) ed indiretta della quantità eliminata, quest'ultima, inversamente proporzionale al rapporto spazio morto (VD) / volume corrente (VT) (VD/VT), avremo:

- **A-a O₂ normale, con riduzione (↓) di PaO₂ e di P_AO₂:** in ambiente ipossico o in presenza di grave ipoventilazione alveolare;
- **A-a O₂ elevato, con riduzione di PaO₂ ma con P_AO₂ normale:** in presenza di:
 - problemi di diffusione
 - basso SvO₂ (saturazione in O₂ del sangue venoso misto)
 - insufficiente tempo di transito capillare
 - dissociazione ("*mismatch*") ventilazione/perfusione (V_A / Q)
 - shunt destro – sinistro (Dxt → Sin).

A seconda della sede, le cause dell'ipossiemia vengono peraltro distinte in:

- **Intrapolmonari** da: alterata distribuzione intra-polmonare ("*mismatching*") del rapporto ventilazione alveolare (V_A) su perfusione (Q) (V_A / Q); aumento della commistione venosa per shunt "vero" Dxt → Sin^{****}; alterata diffusione alveolo/capillare per l'Ossido di Carbonio (CO) (DLcoA-c);
- **Extra-polmonari** da: ipoventilazione alveolare (centrale), bassa FiO₂, bassa gittata cardiaca, alto consumo di ossigeno (VO₂), bassa pressione di O₂ nel sangue venoso misto (PvO₂), basso potere ossiforico di emoglobina (Hb) (Tab. 3).

In particolare l'ipoventilazione alveolare, il "*mismatch*" V_A / Q e lo shunt "vero", svolgono un ruolo chiave nel determinare il grado di ossigenazione, sebbene diverso a seconda della patologia. Infatti, nell'IR di tipo I (ARDS, EPA, TEP, Fibrosi interstiziali, polmoniti) il maggior meccanismo della (grave) ipossiemia è lo shunt ("vero" o anatomico) intrapolmonare (con rapporti V_A/Q molti bassi che si avvicinano allo zero) (Fig. 2) indotto dalla presenza di unità alveolari collassate o imbibite; laddove nella IR di tipo II (come ad es. nella BPCO) il meccanismo principale dell'ipossiemia è il "*mismatch*" V_A / Q, dovuto alla sua disomogenea distribuzione intra-polmonare, per dispersione delle aree a rapporto

^{***} *Gradiente alveolo-arterioso (A-a) per l'O₂: aumenta con l'età: ogni dieci anni di vita in più il gradiente A-a aumenta di 1 mmHg; si misura in base alla seguente formula: [età in anni / 4] + 4]. Quindi, un uomo non fumatore di 40 anni, dovrebbe avere un gradiente A-a inferiore a 14.*

^{****} *Shunt Dxt → Sin: la quantità di sangue che ha attraversato il letto polmonare senza partecipare agli scambi gassosi respiratori e non si è "arterializzato". Se lo shunt fosse totale, al cuore sinistro arriverebbe sangue venoso. Maggiore è la quantità di sangue "shuntato" che arriva al cuore sinistro, e più la composizione in O₂ e CO₂ che arriva al cuore sinistro è simile a quella del sangue venoso.*

V_A/Q pari a 1^{13} (Fig. 2, Tab. 4). Occorre altresì sottolineare che, specie nei pazienti definiti "critici", la gravità dell'ipossiemia (e la conseguente necessità di effettuare un tempestivo trattamento) non è definita solo da un particolare livello di PaO_2 , quanto dalla contemporanea presenza di uno stato di ipoperfusione d'organo (cuore, rene, cervello, ecc..) o di shock (necessità di vasoattivi e inotropi), di acidosi metabolica con incremento del lattato ematico o di particolari richieste metaboliche (livello di sedazione, temperatura corporea, sepsi, etc).

Per una trattazione esaustiva dell'argomento si rimanda ai trattati di Terapia Intensiva.

Intrapolmonare	Extra-polmonare
<ul style="list-style-type: none"> ● V_A/Q mismatching [Δ distribuzione V_A/Q] ● Shunt "vero" Dxt \Rightarrow Sin [\uparrow commistione venosa] ● Turbe della Diffusione alveolo / capillare 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ipoventilazione alveolare (centrale) ● Bassa PiO_2 ● Bassa gittata cardiaca ● Alto consumo di O_2 (VO_2) ● Bassa PvO_2 (Hb)

Tab. 3: Cause di ipossiemia

Legenda: PiO_2 : pressione di O_2 nell'aria inspirata; PvO_2 : pressione di O_2 nel sangue venoso misto (spiegazioni nel testo).

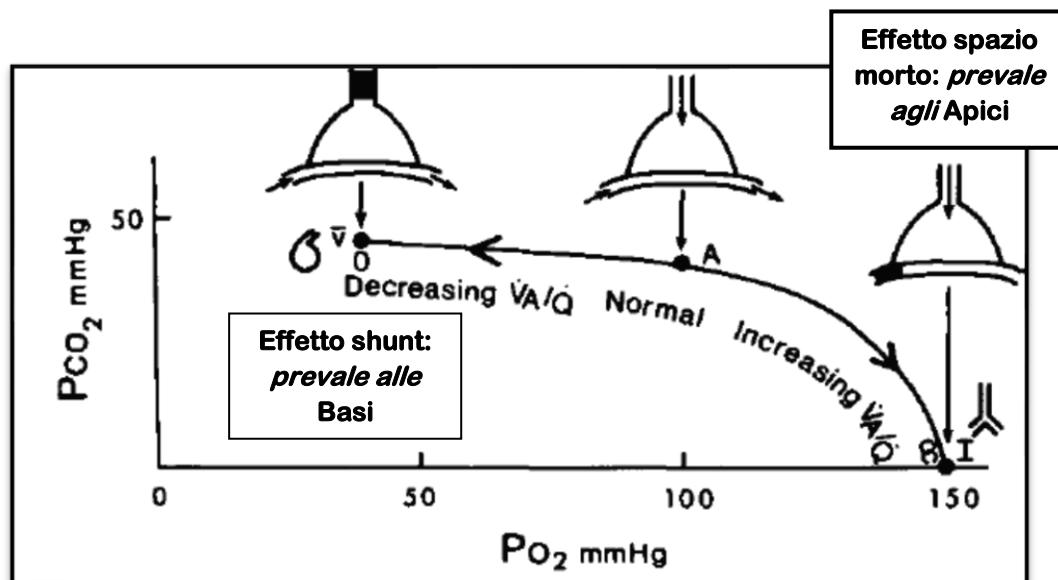


Fig. 2: Diagramma O_2 - CO_2 in relazione al rapporto V_A/Q . Sono rappresentati i valori di O_2 e di CO_2 di una ideale unità polmonare: dal punto "V" che corrisponde al sangue venoso misto ($V_A/Q = 0$) al punto "I" (aria inspirata) ($V_A/Q = \infty$). Modificata da: West JB. Am Rev Respir Dis 1977; 116: 919-43. (spiegazione nel testo).

I. R. Tipo I	I. R. Tipo II
Shunt "vero" +++	Shunt "funzionale" (Vd / Vt) +++
Diffusione [DLcoA-c] +++	Diffusione [DLcoA-c] -
" mismatching" VA / Q +/-	" mismatching" VA / Q +++
PaO2 / FiO2 < 300	PaO2 corretta da O2-terapia
PaCO2 = 0 o ↓	PaCO2 ↑
Lavoro respiratorio <i>Elastico</i>	Lavoro respiratorio <i>Flusso-Resistivo</i>
O2 NON corregge lo shunt ("vero") <i>ipossiemia refrattaria</i>	O2 corregge lo shunt ("funzionale")
VAM recluta aree polmonari chiuse agli scambi con la PEEP	VAM riduce la fatica muscolare con una PEEP = al 75% della PEEPi

Tab. 4: I differenti aspetti funzionali dei due tipi di Insufficienza Respiratoria

La fatica dei muscoli respiratori come causa di I.R nel "pump failure"

Le cause principali di "pump failure" sono: inadeguatezza del controllo (neurochimico) della respirazione per deficit del neural-drive (da svariate cause determinate); alterazioni meccaniche della gabbia toracica, quali il volet costale conseguente a trauma toracico o la cifoscoliosi; riduzione della forza contrattile dei muscoli respiratori (*mm resp*); quest'ultima è forse quella che ha attirato l'attenzione maggiore dei fisiopatologi e degli intensivisti, per le sue inevitabili implicazioni terapeutiche, anche in termini di ventilazione artificiale.

L'adeguatezza della ventilazione polmonare (espressa in termini di CO₂ prodotta e quindi di PaCO₂) viene "giudicata" e "regolata" dai neuroni di moto del SNC, tramite le informazioni che ad essi giungono dai chemiocettori siti nei vasi sanguigni e nel SNC e dai mecano-recettori siti nei polmoni e nella parete toracica. La ventilazione polmonare ha un costo in termini di energia (e quindi di lavoro) speso dai muscoli respiratori al fine di adeguarne il livello alle necessità metaboliche (produzione di CO₂ e mantenimento di valori adeguati di O₂). Come è noto, il lavoro respiratorio (WoB: "*Work of Breathing*") varia a seconda dell'entità della V_A (più o meno profonda) e della frequenza respiratoria. Esiste una frequenza ottimale per ogni livello di V_A; in respirazione tranquilla il costo energetico della V_A è attorno a 0,5 – 1 cc di O₂ consumato (VO₂) / litro di aria ventilata, mentre cresce con l'aumento degli atti respiratori. Ad elevate frequenze di stimolazione centrale i *mm resp* potrebbero non essere in grado di rispondere adeguando il livello di V_A, con conseguente ipercapnia. Considerando che l'efficienza meccanica dei *mm resp* è appena del 5-10%****, fatto 100 il costo del lavoro metabolico, si comprende il meccanismo

**** Efficienza: è in relazione diretta con il lavoro "utile" ed indiretta con l'energia totale spesa ("costo in ossigeno") ed è valutata attorno al 5-10%. Il costo in O₂ durante respiro tranquillo è inferiore al 5% del consumo totale di O₂ in un soggetto a riposo; nell'iperventilazione può arrivare al 30%; esso è peraltro causa riconosciuta della ridotta attività fisica dei pazienti con BPCO.

fisiopatologico sotteso all'insorgenza di fatica muscolare, nonché il razionale d'impiego della ventilazione artificiale nell'insufficienza respiratoria.

Allorché, infatti, la richiesta di energia dei mm resp ecceda la disponibilità da parte dell'organismo, si verifica una situazione di fatica muscolare; e, dal momento che è la sola inspirazione a richiedere lavoro, laddove l'espiazione - assicurata dalla forza di ritorno elastico polmonare ("lung elastic recoil") - è passiva, la fatica si verifica unicamente a carico dei mm inspiratori, costretti ad un eccessivo lavoro¹⁴ (Fig. 3).

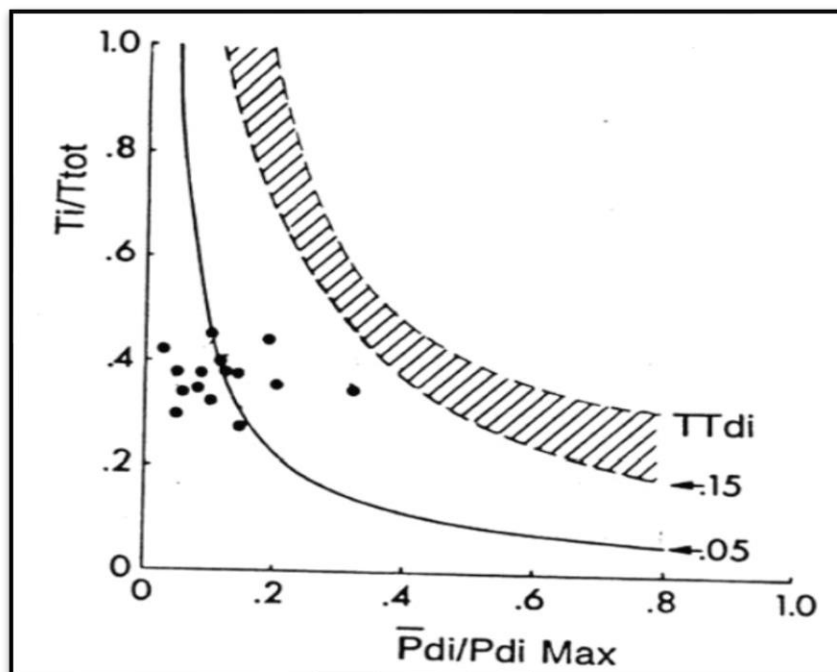


Fig. 3: Grafico che mostra gli atti respiratori non affaticanti (punti neri) posti al di sotto della soglia di fatica (linee diagonali; $TT_{di} < 0,15$) relativi al diaframma di un soggetto connesso a pneumotacografo e sottoposto a progressivi carichi resistivi inspiratori. Ponendo sulle ascisse la forza di contrazione, definita dal P_{di}/P_{dimax} e sulle ordinate il tempo di durata della contrazione, definita dal Ti/T_{tot} , si ricavano le costanti di tempo di fatica (punti TF) relative a ciascuna registrazione, così costruendo l'area di sforzo, definita da un tempo di contrazione diaframmatico (TT_{di}) tra lo 0,15 e lo 0,18 (linee diagonali).

Legenda: TT_{di} = Tension Time diaframma; P_{di} = P trans-diaframmatica; Ti = Tempo inspiratorio; T_{tot} = tempo totale. Da: Bellemare F, Grassino A. J Appl Physiol 1982; 53: 1190-95. (spiegazione nel testo).

In pazienti con BPCO l'aumento del W_oB è dovuto sia all'ostruzione bronchiale che all'iper-insufflazione polmonare. La prima, determinando aumento delle resistenze (espiratorie) delle vie aeree (R_{aw} : "Resistance air ways"), è causa di limitazione al flusso (espiratorio) ("flow limitation") e conseguente intrappolamento di aria ("air trapping"); l'iper-insufflazione ("torace a botte") che si ha per aumento patologico del volume polmonare di fine espirazione (EELV: "End- Expiratory Lung Volume") - come conseguenza della perdita di ritorno elastico polmonare e di una riduzione della "compliance" dinamica (C_{dyn}) - incrementa anch'essa la Capacità Funzionale Residua (CFR). All'alterata geometria della gabbia toracica consegue una ridotta efficienza meccanica da parte dei muscoli (intercostali e diaframma) costretti a lavorare accorciati (in "svantaggio meccanico"), con

conseguente incremento sia del lavoro resistivo (per aumento delle Raw) che elastico (per ridotta Cdyn)¹⁵ (Fig. 4). In fase di riacutezza si aggiunge inoltre un lavoro addizionale di tipo elastico per aumento del EELV che si sposta progressivamente al di sopra della CFR¹⁶. Nella Fig.4 è rappresentato il WOB ottenuto utilizzando una versione modificata del diagramma di Campbell¹⁷. Essa mostra come in situazioni di bronco-ostruzione l'aumento delle Raw si traduca in un aumento del lavoro flusso-resistivo in-espiratorio (linee orizzontali e verticali), che il paziente può tentare di minimizzare respirando ad alti volumi polmonari (aumentando il Vt e riducendo nel contempo la frequenza respiratoria (Fr), ma così facendo egli incrementa il lavoro elastico (linee diagonali)¹⁷. L'incremento delle resistenze delle vie aeree, la presenza di limitazione al flusso espiratorio, la riduzione del tempo espiratorio per incremento della Fr e l'assunzione di un modello ventilatorio caratterizzato da un respiro rapido e superficiale ("rapid shallow breathing"), rendono impossibile un'espiazione completa fino a CFR. Il conseguente "air trapping" comporta la presenza a fine espirazione di una pressione positiva ("Positive End Expiratory Pressure") - detta "intrinseca" (PEEPi), o auto-PEEP o PEEP-occulta - che, nell'inspirazione successiva, deve essere controbilanciata dalla contrazione dei muscoli inspiratori prima che possa essere generato un flusso inspiratorio¹⁶. In questi pazienti l'aumento del WOB (di cui la PEEPi risulta essere la componente predominante)¹⁸, associato alla riduzione dell'efficienza dei muscoli respiratori nel generare pressione, è causa di fatica muscolare¹⁹ (Fig. 5).

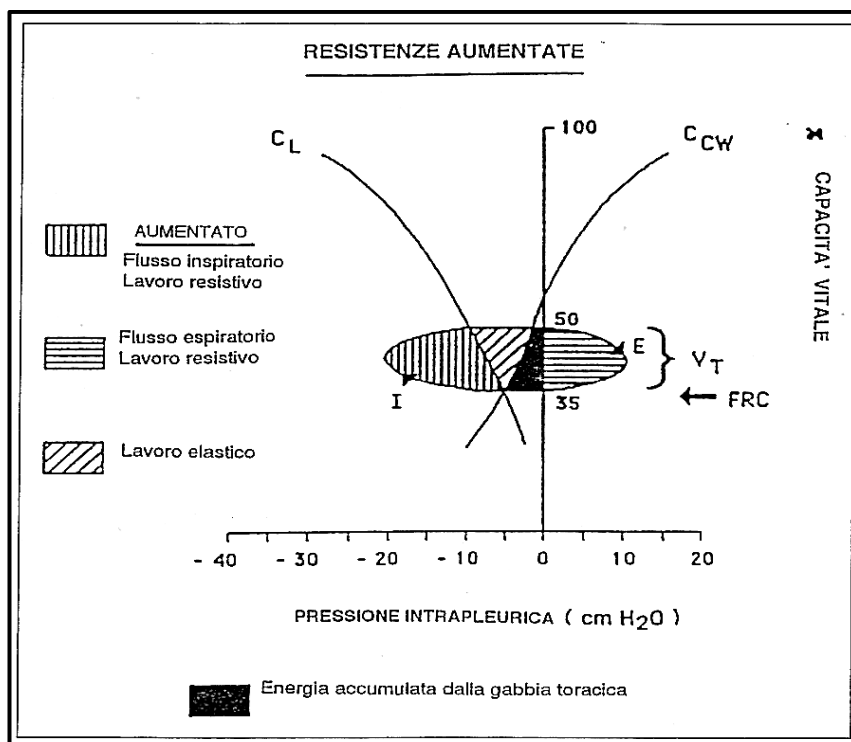


Fig. 4: Rappresentazione del lavoro respiratorio in presenza di aumentate resistenze al flusso. Da: Banner MJ, et al: Crit. Care Med 1994; 22: 515-23. (spiegazione nel testo).

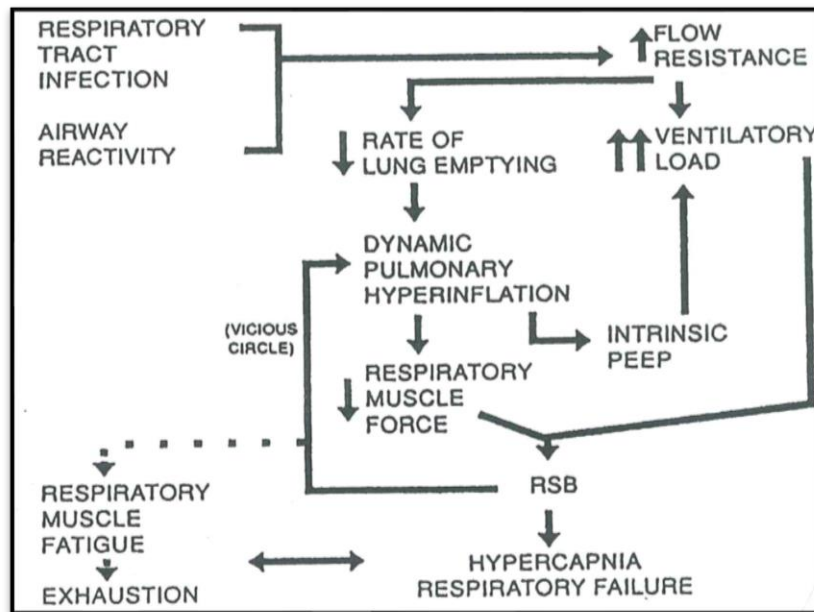


Fig. 5: Meccanismi fisiopatologici sottesi all'insorgenza di fatica muscolare nel paziente con BPCO in fase di I.R. di tipo II. Da: Rossi A, et al. 1998; 158 (spiegazioni nel testo).

Tale situazione non è solo responsabile della comparsa dell'insufficienza respiratoria acuta²⁰, ma anche del perdurare della dipendenza dalla ventilazione meccanica istituita per trattare quest'ultima condizione²¹ (Fig. 6). L'applicazione in ventilazione artificiale di una pressione positiva di fine-espiazione (PEEP) "esterna", di entità pari a circa il 75% della PEEP_i misurata col metodo dell'occlusione di fine espiazione, riduce l'"effetto-PEEP" globale, "scaricando" la muscolatura inspiratoria ed in tal modo riducendo il WOB²⁰. Giova ricordare che l'impiego dei broncodilatatori e corticosteroidi migliora la meccanica respiratoria di questi pazienti, riducendo la broncoostruzione e l'edema della mucosa delle vie aeree.

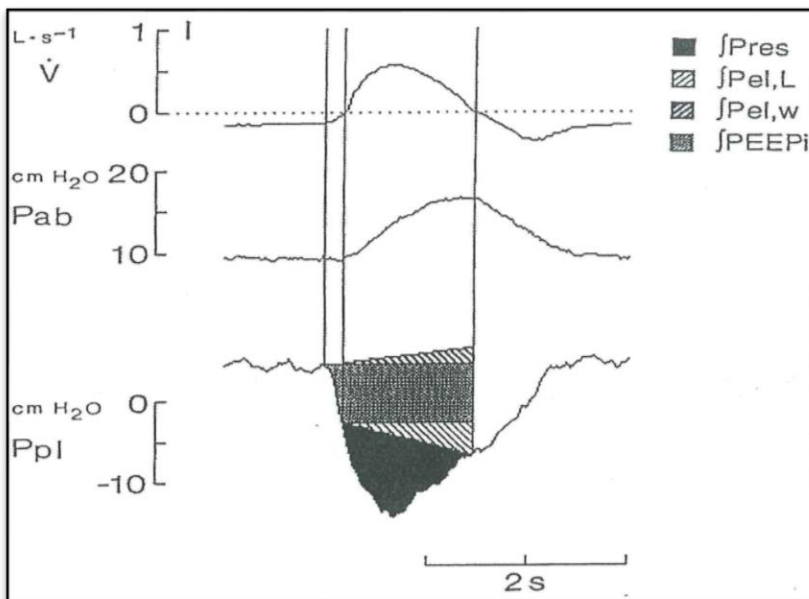


Fig. 6: Rappresentazione dello sforzo inspiratorio in un paziente con grave BPCO, ventilatore-dipendente: l'80% viene speso per contro-bilanciare la PEEP_i (f_{PEEPi}) e vincere le resistenze delle vie aeree (f_{Pres}). Da Appendini L, et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1301-9. (spiegazioni nel testo).

Studi condotti su pazienti BPCO in fase di scompenso respiratorio acuto hanno peraltro ipotizzato che *il ricorso alla ventilazione rapida e superficiale* possa costituire un meccanismo di difesa messo in atto dal paziente al fine di *"risparmiare"* energia muscolare contrattile e mettersi al riparo dal rischio di fatica²². Tuttavia il *"rapid shallow breathing"* comporta inevitabilmente l'*insorgenza di ipercapnia*, quale conseguenza della aumentata frequenza ventilatoria accoppiata ad una ridotta ventilazione alveolare. In presenza di un ulteriore stimolo all'incremento della ventilazione (e pertanto ad aumento del *"carico respiratorio"*) da parte dei CR, l'ipercapnia, da *"permissiva"* (conseguente al *"rapid shallow breathing"*) si trasforma in acidosi respiratoria.

Appare peraltro ancora controverso il motivo per il quale alcuni pazienti BPCO, in presenza di un aumento del carico respiratorio, presentino un incremento di frequenza respiratoria o di profondità del respiro, così adeguando la V_A , pagando altresì un elevato costo energetico; laddove in altri soggetti BPCO, in presenza di un aumento del *"carico respiratorio"*, si assiste al mancato adeguamento della V_A e al progressivo incremento della $PaCO_2$, quest'ultima tamponata grazie al recupero renale dello ione bicarbonato (HCO_3^-) nelle 48 - 72 ore successive. Tra i meccanismi responsabili sono stati indicati, oltre ai radicali dell' O_2 (superossidi, radicali idrossilici, ossido nitrico), le interleuchine (IL6), i meccanismi di controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), le β endorfine, la proiomelanocortina (POMC)².

Occorre sottolineare che tutte le patologie polmonari in fase avanzata vanno incontro a fatica muscolare. Pertanto, anche nella *"lung failure"* avremo incremento del WoB dovuto al maggior lavoro elastico, conseguente alla ridotta compliance del sistema toraco-polmonare (parenchima polmonare - gabbia toracica), che il paziente dovrà svolgere per assicurare una V_t efficace (Tab. 4).

Segni e sintomi di Insufficienza Respiratoria

Così, come per i fattori eziopatogenetici, anche per la sintomatologia clinica esiste uno stretto rapporto con i valori dei gas arteriosi e del pH. I valori di $PaCO_2$ e di PaO_2 sono risultati connessi all'attività dei chemocettori centrali e periferici; la $PaCO_2$, in particolare, agirebbe attraverso l'incremento degli idrogenioni del fluido interstiziale cerebrale; l'ipercapnia cronica sarebbe peraltro in grado di determinare un *"resettaggio"* dei centri preposti al controllo respiratorio, di entità tale da modificarne il modello (*"pattern"*) ventilatorio²³.

In corso di IR acuta il peggioramento della sintomatologia si correla all'incremento del grado di ipossiemia (Tab. 5) e di ipercapnia (con conseguente acidosi respiratoria), concretizzandosi per quest'ultima nel quadro clinico dell'encefalopatia ipercapnica, caratterizzata da turbe della coscienza e motorie, fino allo stupor e al coma²⁴ (Tab. 6).

- Dispnea con tachipnea
- Tachicardia (compensatoria a turbe emodinamica)
- Cianosi
- Turbe neurologiche (attenzione, umore, incoordinazione motoria, agitazione psicomotoria, insonnia)
- Aumento P polmonare
- Poliglobulia (nell'ipossiemia cronica)
- Cuore polmonare cronico (nell'ipossiemia cronica)

Tab. 5: Segni e sintomi di ipossiemia

- Cefalea
- Sudorazione
- tachicardia
- Miosi
- Congestione venosa del fundus oculi
- Stato confusionale
- Tremori fibrillari ("asterixis")
- Ipertensione
- Edema della papilla
- Coma

Tab 6: Segni e sintomi di ipercapnia

Ossigenoterapia nella IR acuta o cronica riacutizzata

"Lo scopo è mantenere una PaO₂ > 60 mmHg che, in presenza di una curva di dissociazione della Hb normale, assicuri una SaO₂ > 90%, e una pressione parziale tessutale di O₂ pari a 10mmHg"¹².

Dal momento che la cessione di O₂ ai tessuti è determinata anche dalla gittata cardiaca e dalla concentrazione di O₂ nel sangue arterioso (CaO₂), qualsiasi terapia volta a migliorare l'ossigenazione dovrà prendere in considerazione anche questi altri parametri. Ne consegue che può essere superfluo somministrare ossigeno a pazienti con BPCO di grado lieve ("mild" COPD)²⁵, mentre saranno necessari flussi elevati di O₂ nell'insufficienza ventricolare sinistra o nello shock cardiogeno.

Dal momento che *"There is no clinical evidence that a PaO₂ greater than normal is advantageous"* (non c'è evidenza clinica che una PaO₂ superiore al normale sia vantaggiosa), è indispensabile impiegare FiO₂ adeguate alle necessità metaboliche del paziente, in base al diverso meccanismo fisiopatologico causa d'ipossiemia (ipoventilazione per alterazione del controllo centrale; turbe della diffusione alveolo-capillare; *"mismatch"* V_A / Q)²⁶.

Considerando unicamente quest'ultimo parametro (il "mismatch" V_A / Q), occorre sottolineare che i valori di PaO₂ ottenuti ad una determinata FiO₂ dipendono strettamente dalla omogeneità del V_A/Q nelle diverse unità alveolari; pertanto sia per unità scarsamente ventilate ma ben perfuse (*effetto shunt "funzionale"*), che per unità scarsamente perfuse, ma ben ventilate (*effetto spazio morto*), ad una data FiO₂ corrisponderà un basso valore di PaO₂. Tuttavia, se nelle patologie che portano alla IR tipo II, il suddetto fenomeno sembra essere il fattore principale di ipossiemia, nell'IRA di tipo I esso risulta di entità minore rispetto ad altre cause, quali lo shunt "vero" (o anatomico) ed i deficit della diffusione alveolo-capillare. Ne consegue che l'ipossiemia presente nell'IR tipo I, risultando "refrattaria" all'ossigenoterapia - spesso con persistenza di valori di PaO₂ ≤ 50 mmHg, pur in presenza di una FiO₂ ≥ 50% - può essere corretta unicamente reclutando aree polmonari "chiuse agli scambi", con l'impiego di adeguati valori di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) a mezzo di ventilazione artificiale; laddove l'ipossiemia in corso di IR di tipo II viene corretta dall'ossigenoterapia (in ragione inversa al grado di disomogeneità del V_A/Q), sebbene quest'ultima comporti un incremento di PaCO₂, dovuto sia al peggioramento del "mismatch" V_A/Q che alla perdita della "guida ipossica" dei C.R. specie in situazioni di IR cronica riacutizzata (Tab.4).

Ma quanto ossigeno somministrare ai pazienti che presentano un'insufficienza respiratoria acuta?

Le linee guida della British Thoracic Society per la somministrazione di O₂ in emergenza raccomandano l'impiego di FiO₂ tali da raggiungere valori di SaO₂ tra il 94 e il 98% per i pazienti con IR di tipo I e tra l'88 e il 92% per i pazienti a rischio di IR di tipo II (ipercapnica); in questi ultimi, infatti, valori di PaO₂ maggiori di 75,6 mmHg (e di SaO₂ maggiori del 92%) sono risultati associati ad incremento del rischio di ricovero in Unità di Terapia semi-intensiva²⁷.

Conclusioni

L'insufficienza respiratoria pneumogena (o ipossiémica) è tuttora argomento di studio da parte degli pneumologi e dei fisiopatologi, soprattutto per quanto attiene la IR di tipo II insorta nel paziente con BPCO: per essa è stata da tempo codificato l'impiego del principale farmaco utilizzato sia in fase di acuzie che nella cronicità della malattia: l'ossigenoterapia.

Anche l'impiego della ventilazione meccanica non-invasiva (NIV) è ormai considerato il "*first line intervention*" nel trattamento delle sue riacutizzazioni²⁸.

Altrettanta mole di studi da parte di fisiopatologi e di intensivisti presenta l'ARDS, che, sia per la complessità dei meccanismi fisiopatologici coinvolti in fase di esordio, sia soprattutto per il manifestarsi di cause di sicura origine iatrogena imputabili al trattamento ventilatorio, quali il V.I.L.I. ("*Ventilator Induced Lung Injury*"), deve ancora considerarsi una patologia di estrema gravità e letale, poiché responsabile di una mortalità ospedaliera stimata tra il 33% ed il 50%^{29, 30}.

Legenda

A-aPO₂: gradiente alveolo-arterioso per l'O₂

ARDS: "*Acute Respiratory Distress Syndrome*": Sindrome da Insufficienza Respiratoria Acuta
"*air trapping*": intrappolamento di aria

BPCO: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva

CaO₂: concentrazione di O₂ nel sangue arterioso

CFR: Capacità Funzionale Residua

CR: Centri Respiratori

C_{dyn}: "*compliance*" dinamica: capacità del polmone di farsi distendere

COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (BPCO)

DL_{coA-c}: diffusione alveolo/capillare per l'Ossido di Carbonio

EELV: "*End- Expiratory Lung Volume*": volume polmonare di fine espirazione

EPA: Edema polmonare acuto cardiogeno

FiO₂: frazione inspiratoria di ossigeno

"*flow limitation*": limitazione di flusso

Fr: frequenza respiratoria

kPa: Kilo Pascal: misura di pressione (1 KgP= 7,5 mmHg)

IR: Insufficienza Respiratoria

"*lung elastic recoil*": forze di "ritorno" elastico polmonare

"*lung failure*": insufficienza polmonare (parenchimale)

"*mismatching*": dissociazione ovvero alterata distribuzione

NIV: ventilazione meccanica non-invasiva

P_{di}: P trans-diaframmatica

"*Positive End Expiratory Pressure*": pressione positiva di fine-espirazione

POMC: proopiomelanocortina

P_vCO₂: P di CO₂ nel sangue venoso misto (nel normale ≈ 40 mmHg)

P_vO₂: P di O₂ nel sangue venoso misto (35-45 mmHg)

"*pump failure*": insufficienza ventilatoria (o di pompa)

"*rapid shallow breathing*": respiro rapido e superficiale

Raw: "*Resistance air ways*" resistenze delle vie aeree

"*Respiratory Failure*": Insufficienza Respiratoria

SLA: Sclerosi Laterale Amiotrofica

SNC: Sistema Nervoso Centrale

SvO₂: saturazione in O₂ del sangue venoso misto (nel normale = 60-80%)

Ti: tempo inspiratorio

TT_{di}: tempo di tensione diaframmatico

T_{tot}: tempo totale

TEP: Trombo-Embolia Polmonare:

V.I.L.I.: "*Ventilator Induced Lung Injury*": danno polmonare da ventilazione meccanica

VO₂: consumo di ossigeno

VR: Volume Residuo

V_t: "*Tidal Volume*": volume corrente

WoB: "*Work of Breathing*": lavoro respiratorio

BIBLIOGRAFIA

1. Flenley DC. Respiratory failure. *Scott Med J* 1970; 15: 61-72.
2. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory Failure, *Eur Respir J* 2003; 22: 3s-14s.
3. Foster GT, Vaziri ND, Sassoos CS: Respiratory alkalosis. *Resp Care* 2001; 46: 384-91.
4. Epstein SK, Singh N: Respiratory acidosis. *Resp Care* 2001; 46: 366-83.
5. Fenn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the composition of the alveolar air at altitude. *Am J Physiol* 1946; 146: 637-53.
6. Conway CM, Payne JP, Tomlin PJ. Arterial oxygen tensions of patients awaiting surgery. *Br J Anaesth* 1965; 37: 405-8.
7. Sorbini CA, Grassi V, Solinas E, Muiesan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968; 25: 3-13.
8. Gillies ID, Petrie A, Morgan M, Sykes MK. Analysis of possible factors influencing PaO₂ and (PAO₂--PaO₂) in patients awaiting operation. *Br J Anaesth* 1977; 49: 427-37.
9. West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 919-43.
10. Buehlmann A, Rossier Ph. Arterial blood gases and electrolytes during physical work. *Z Biol* 1959; 111: 235-40.
11. Campbell EJM. Respiratory failure: the relation between oxygen concentrations of inspired air and arterial blood. *Lancet* 1960; 276: 10-11.
12. Flenley DC. The rationale of oxygen therapy. *Lancet* 1967; 289: 270-3.
13. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. The rationale. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1017-9.
14. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-5.
15. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-97.
16. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 1995; 21: 522-36.
17. Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR. Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator-dependent patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 515-23.
18. Ranieri VM, Grasso S, Mascia L, Martino S, Fiore T, Brienza A, et al. Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1997; 86: 79-91.
19. Rossi A, Broseghini C, Appendini L, De Sandre G. Insufficienza respiratoria cronica riacutizzata. In: Gattinoni L, Rossi A, Olivieri D, eds. *Il Punto su L'insufficienza respiratoria: terapia intensiva e semintensiva*. Firenze: Scientific Press, 1998; 137-64.
20. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1069-76.

21. Appendini L, Purro A, Patessio A, et al. Partitioning of inspiratory muscle work load and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1301-9.
22. Volta C, Gottfried SB, Milic Emili H, Goldberg P. Does acute hypercapnic respiratory failure imply inspiratory muscle fatigue? *Intens Care Med* 1995; 21: S5.
23. Duffin J. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2255-65.
24. Gross NJ, Hamilton JD. Correlation between the physical signs of hypercapnia and the mixed venous PCO₂. *Br Med J* 1963; 2: 1096-7.
25. Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research – a consensus document from six scientific societies. *Int J COPD* 2017; 12: 2593-2610.
26. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 1993; 104: 1833-59.
27. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. British Thoracic Society Guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008; 63: Suppl. 6, 1-68. Erratum in *Thorax* 2009; 64: 91.
28. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179-93.
29. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; The LUNG SAFE Investigators and The ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
30. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.

Prof. Corrado Mollica, Già Dirigente Pneumologo, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it

Conferenze

“Ricordo di Solferino”: *un libro scuote le coscienze di tutto il mondo* (nascita della Croce Rossa Internazionale)

F. Liguori

Sulle colline che tra Brescia e Mantova contornano da sud il lago di Garda, il 24 giugno 1859 le forze alleate di Francia e Regno di Sardegna affrontano l'esercito austriaco. È la *battaglia di Solferino e S. Martino* che coinvolgerà 300mila uomini circa, dei quali oltre 6mila rimarranno uccisi sul campo e 40mila (più che nello scontro di Waterloo) orrendamente feriti. Dopo quelli condotti da Napoleone Bonaparte, è il più sanguinoso e spietato combattimento che per l'Italia significherà la fine della Seconda guerra di Indipendenza. Sarà anche la premessa per la nascita della più grande organizzazione umanitaria della Storia: la Croce Rossa Internazionale.

Non come combattente, ma per ragioni personali, tra le fila dei francesi si trova Henry Dunant (1828-1910), un trentunenne imprenditore svizzero umanista e fervente calvinista, nonché apologetico bonapartista con il miraggio d'incontrare l'imperatore Napoleone III nel tentativo di ottenere benefici economici per rimediare ad una disastrosa sua esperienza fallimentare in Algeria.

Il sole del 25 giugno rischiara lo spettacolo della più raccapricciante carneficina bellica mai svoltasi sino allora. Fra cadaveri di uomini e cavalli e strazianti lamenti di migliaia di feriti, vestito di bianco Dunant si aggira nel campo a soccorrerli.

Nel castello-fortezza di Cavriana (Alto mantovano) dov'era accampato il quartier generale di Napoleone III, giorni dopo la battaglia Dunant incontra il segretario dell'imperatore cui consegna il suo ultimo libro: *“La rinascita dell'Impero di Carlo Magno, ovvero il Sacro Romano Impero risorto con Napoleone III”*. Per questioni di equilibri internazionali, l'omaggio apologetico viene rifiutato dall'imperatore.

Successivi tentativi d'incontrare Napoleone III andranno ancora a vuoto. Deluso, Dunant rientra in patria con l'orrenda visione di Solferino che non abbandonava la sua mente, viepiù il suo cuore. Unitamente ad altri quattro cittadini svizzeri (giurista Gustave Moynier, generale Guillaume-Henry Dufour, medici Louis Appia e Theodore Maunoir), all'inizio del 1863 Dunant crea il “Comitato ginevrino di soccorso dei militari feriti”, meglio conosciuto come il “Comitato dei cinque”.

Frattanto con stile espositivo diaristico, tra il 1860-61 Dunant aveva iniziato a scrivere *“Un ricordo di Solferino”*, libro che mostrerà le due facce di una guerra: quella

conosciuta che genera una vittoria o la disfatta, e quella sconosciuta dell'incredibile vergognoso abbandono sul campo di feriti e agonizzanti al loro destino, sì da capovolgere la medaglia di una vittoria in annientamento, miseria, morte.

Nel racconto Dunant riserva ampio spazio ai soccorsi che, sfidando pudori, pregiudizi e l'iniziale diffidenza di mariti e fratelli, per prime le donne di Castiglione delle Stiviere (Mantova) prestarono ai feriti che venivano ivi trasportati dal vicino campo di battaglia: "lo slancio e la dedizione delle donne di Castiglione – scrive Dunant – non ha tenuto conto né di fatiche, né di fastidi, né di sacrifici fatti verso tutti quegli uomini di origini così diverse, e che per esse sono parimenti tutti stranieri". L'interclassismo della solidarietà femminile anticipava la figura delle future crocerossine.

Castiglione delle Stiviere fu letteralmente trasformato in ospedale con strade, piazze, chiese e abitazioni luoghi improvvisati di fortunoso soccorso. Nella cittadina impastata di sangue, sudore, dolore e morte, in cui pernottava, Dunant vive un'esperienza fondata sul principio "Tutti fratelli" che gli avrebbe cambiato per sempre la vita: da Castiglione prese il via un testo di dimensioni modeste, ma di grandi idee.

Non destinata a pubblicità, l'edizione di 1600 copie del libro non è in vendita e si esaurisce in un baleno scuotendo le coscienze. Dunant acconsente alla ristampa del libro in diverse lingue, questa volta venduto in tutto il mondo.

Il 9 febbraio 1863 il Comitato dei Cinque vara la proposta sulla "... dotazione degli eserciti belligeranti di un Corpo d'infermieri volontari"; ed il 17 febbraio afferma "...la necessità di costituire una Società di soccorso per militari feriti fondata sull'assoluta neutralità per operatori e relativi mezzi d'intervento", con un Comitato Internazionale permanente e sede in Ginevra.

Nel febbraio 1864 scoppia la "guerra dei Ducati" (Schleswig - Holstein) tra la Confederazione germanica (Prussia-Austria) e la Danimarca. È la prima occasione perché Corpi d'infermieri neutrali intervengano presso eserciti belligeranti in soccorso di feriti e vittime degli opposti schieramenti: ma la Danimarca nega il permesso all'ingresso degli infermieri volontari, mentre gli infermieri prussiani indistintamente soccorrono feriti propri ed avversari. È la circostanza che fa nascere in Dunant l'idea che "un distintivo, un'uniforme o un bracciale potrebbero utilmente essere adottati così che, a chi indossasse tali insegne distintive e universalmente riconosciute fosse dato il dovuto rispetto". Ecco come dai colori invertiti della bandiera svizzera nasce l'insegna universale di fratellanza della "Croce Rossa in campo bianco".

Il 22 agosto 1864 12 Paesi, Svizzera, Baden, Belgio, Danimarca, Spagna, Portogallo, Francia, Italia, Paesi Bassi, Prussia e Wurttemberg firmano la Convenzione di Ginevra "*per il miglioramento delle sorti dei feriti delle Forze Armate in campagne militari*", cui dopo breve tempo aderiscono USA e Svezia.

I "sette principi" della Croce Rossa Internazionale si riassumono in: 1) Umanità (*missione* della CRI); 2-4) Imparzialità, Neutralità e Indipendenza (*principi di comportamento*); 5-7) Volontariato, Unità e Universalità (*principi di organizzazione*). Nel 1901 ad Henry Dunant verrà assegnato il primo Premio Nobel per la Pace, e nel 1986 alla Croce Rossa viene associata la Mezzaluna Rossa del mondo islamico. In tempo di pace la CRI si dedica alla formazione del personale, assistenza sanitaria e trasporto degli infermi.

Il prototipo dell'infermiere era già entrato in scena nella guerra di Crimea (1853-56: tra Impero Russo ed Alleanza fra Impero Ottomano, Francia, Inghilterra e Regno di Sardegna) per merito di Florence Nightingale (1820-1910), nata a Firenze (dove il nome)

ma di nazionalità inglese, e conosciuta come la *Signora della lanterna* con la quale si aggirava di notte fra feriti e superstiti di battaglie.

Florence aveva ridato dignità alle infermiere prima equiparate, negli eserciti, a semplici vivandiere; e posto il paziente come "persona" al centro delle cure. Sul piano organizzativo si rivelerà un genio dimostrando che l'alto tasso di mortalità degli ospedali militari era correlato a mancata coordinazione tra infermiere e medico, ed all'inefficienza delle strutture igienico-sanitarie. Più che dalle battaglie, gli eserciti venivano decimati dalle malattie che ne seguivano. Determinante contributo verrà dal confronto tra reparti con infermieri e reparti privi di assistenza qualificata: nel giro di soli sei mesi Florence otterrà (1854) che negli ospedali da campo inglesi la mortalità scendesse dal 42 al 2 %.

L'arte infermieristica che non richiedeva conoscenze mediche e culturali, solo volontà ed ubbidienza, si trasforma in professione. Ed inizialmente riservate a sole donne sorgono Scuole per infermieri annesse alla costruzione di ospedali, con la pratica medica che inizia ad avvalersi di personale preparato che attivamente interviene nelle terapie.

Frattanto anche l'ospedale civile-cronicario di tipo caritativo-alberghiero, governato da personale con sole mansioni domestiche e condizioni igieniche pessime, scarse attrezzature tecniche ed alta mortalità, finalmente si dota di reparti distinti, specifici laboratori e singole sale operatorie.

S'introduce il concetto di *ingegneria ed igiene ospedaliera* con il decisivo apporto dell'esperienza diretta del medico nella progettazione e direzione degli ospedali.

Prof. Fabio Liguori, Accademico della Accademia Lancisiana, Ginecologo.

Per la corrispondenza: fabliguori34@gmail.com

Un modo tutto africano di affrontare la traumatologia

P. Ortensi, S. Carbone, V. Monti

Premessa

La traumatologia e la patologia ortopedica sono le stesse a tutte le latitudini: una frattura richiede lo stesso tempo per consolidare a Roma come a Bujumbura, capitale del Burundi. C'è tuttavia qualcosa in cui si notano profonde differenze fra eventi traumatici e patologie occorse in luoghi tanto distanti.

La diagnostica non dispone degli strumenti sofisticati cui siamo abituati. La RM ad esempio può essere eseguita solo in pochissime strutture ed è estremamente costosa, con prezzi simili a quelli italiani in un paese dove un infermiere dell'Ospedale guadagna l'equivalente di 50 €. In pratica quindi la RM è riservata a casi molto selezionati. In Burundi è molto difficile, quasi impossibile effettuare antibiogrammi: quindi bisognerà fare ampio uso di terapie a largo spettro basate su valutazioni probabilistiche. Gli esami istologici sono difficili da ottenere, il trattamento chirurgico di neoformazioni dovrà essere impostato ad asportazioni "generose" e definitive con margini allargati, non essendo possibile programmare un secondo tempo dopo il risultato dell'istologia.

Il trattamento dei malati deve essere impostato alla semplicità: difficile rintracciare i malati dopo la dimissione, difficile ricorrere a trattamenti in più tempi chirurgici, difficile la gestione di dispositivi che necessitano di continua assistenza come ad esempio i fissatori esterni. Inoltre è necessaria una certa inventiva per adattarsi lì dove sono disponibili risorse limitate. Si potrebbe quindi enunciare una sorta di "filosofia" della terapia in Africa basata sulle peculiarità sociologiche e logistiche di cui si è detto.



Foto 1: L'Ospedale di Bubanza (Burundi)

Fra gli argomenti positivi a favore del trattamento terapeutico in regioni del terzo mondo vorrei segnalare la maggiore efficacia, per il momento, della terapia antibiotica dovuta all'uso minore che se ne fa e quindi al minor numero di ceppi resistenti. Tuttavia la tendenza attuale è quella di largheggiare nell'uso della terapia antibiotica con prevedibile allineamento alla antibiotico-resistenza cui siamo abituati nel mondo occidentale.

Materiali e metodi



Foto 2: Logo della FIMAC Onlus

Le considerazioni ed i casi che seguono sono tratti dall'esperienza maturata presso l'Ospedale diocesano di Bubanza (Burundi) (Foto 1) ove da oltre 20 anni opera la FIMAC (Fondazione internazionale medici per l'Africa centrale) fondata dal Dr. Vincenzo Monti (Foto 2).

L'Ospedale, costruito dagli Svizzeri, è stato successivamente abbandonato e donato alla Diocesi di Bubanza all'inizio degli anni '90 e quindi riattivato con l'impegno della Diocesi e del Dr. Monti.

Attualmente offre ricovero per Medicina, Ostetricia, piccola chirurgia. Ha un Pronto Soccorso. All'arrivo delle nostre missioni si attiva una attività principalmente relativa alla ortopedia consistente in visite ambulatoriali, interventi chirurgici, medicazioni, gessi, controlli.

Revisione di amputazioni

Molto del nostro lavoro verte sulla revisione di monconi d'amputazione.

Le amputazioni, vengono praticate frequentemente nel paese come del resto in Africa subsahariana¹, talvolta con indicazioni che da noi sarebbero considerate eccessivamente allargate. Questo accade per l'impossibilità oggettiva di mettere in atto strategie terapeutiche più conservative e per la scarsa



Foto 3: Esiti di amputazioni di arti inferiori

disponibilità di strutture ed attrezzature. L'amputazione Inoltre può rappresentare in alcuni casi il modo più veloce per restituire il paziente ad una vita per quanto possibile attiva.

Questo è fondamentale in Paesi in cui non ci si può permettere di restare indietro a carico della famiglia, a rischio di venire abbandonati.



Foto 4: Esposizione ossea in amputazione di omero

Gli interventi, talvolta eseguiti in modo scorretto, danno esito a situazioni che non permettono la protesizzazione, monconi dolorosi (Foto 3), esposizioni ossee (Foto 4) sono frequenti alla nostra osservazione.

A tal proposito voglio menzionare come fra le prospettive del nostro lavoro c'è quella di istituire presso l'Ospedale di Bubanza un'officina ortopedica dove sia possibile costruire tutori e protesi per gli amputati.

Ustioni

Molto frequenti, soprattutto in età pediatrica in Africa sub-sahariana^{2, 3} il trattamento chirurgico degli esiti rappresenta oltre il 5% degli interventi praticati. Si tratta spesso di imponenti retrazioni cicatriziali estremamente invalidanti (Foto 5). Vengono praticate plastiche "a Z" innesti cutanei, artrolisi ed osteotomie nelle rigidità articolari conseguenti a patologie inveterate. Tra le cause più frequenti l'acqua bollente. Vorrei menzionare una particolarità: le gravi ustioni in pazienti epilettici. l'epilessia è frequente probabilmente in relazione a traumi da parto. I pazienti si ustionano nella fase di incoscienza della crisi, forse addirittura scatenata dall'irritazione corticale provocata dalla visione dei bagliori del fuoco e delle scintille⁴.



Foto 5: Retrazione cicatriziale da ustione

Inventiva



Foto 6: Trattamento di frattura di femore in età pediatrica con “sospensione allo Zenit”

Lesioni ossee settiche

Una tecnica valida per trattare lesioni ossee settiche, quali fratture esposte con perdita di sostanza, si basa sulla nostra esperienza nel trattamento dell'Osteomielite ematogena⁵. È questa una patologia cronica di frequente osservazione principalmente in età pediatrica, nella quale con questo metodo ultimamente abbiamo avuto risultati incoraggianti. Essa consiste nel debridement della lesione e nel successivo borraggio dell'osso con cemento antibiotato⁶ (gentamicina, oppure gentamicina-vancomicina) (Foto 8).

Questa procedura risulta in linea con la filosofia del modo “africano” di trattare lesioni ossee settiche con perdita di sostanza ossea. Essa sostituisce in alcuni casi i fissatori esterni quasi impossibili da utilizzare per la necessità di frequenti controlli ed aggiustamenti e permette di gestire i pazienti con poche medicazioni.

Il cemento infatti, conferisce stabilità alla lesione ossea e continua a rilasciare una terapia antibiotica locale per lungo tempo, senza bisogno di improbabili somministrazioni quotidiane.

Per agire a queste latitudini è richiesta una certa inventiva e capacità di adattamento. Così il ricorso a tecniche che appartengono al passato della medicina, quali arto appeso allo Zenit nelle fratture di femore in età pediatrica (Foto 6) dove lo stesso peso del corpo agisce come trazione allineando correttamente i capi ossei, ampio utilizzo del tondino di ferro per confezionare tutori etc. Anche una vecchia sedia di plastica, di quelle che in Italia finirebbero nel cassonetto dei rifiuti, trova un eccellente riciclo come sedia a rotelle (Foto 7).



Foto 7: Soluzione ingegnosa di riutilizzo di una sedia a rotelle con seduta danneggiata



Foto 8: Debridement e borraggio della lesione osteomielitica

Educazione sanitaria, aggiornamento

Le missioni, in linea con la giusta filosofia che deve essere alla base dell'attività umanitaria, comportano di fatto una attività formativa nei riguardi del personale locale utile ad accrescerne la cultura e l'autonomia. Particolare interesse mostrano gli allievi infermieri (Foto 9) e gli "anestesisti", che non sono medici ma paramedici specializzati che possono apprendere molto dai nostri anestesisti.



Foto 9: Allievi infermieri intenti ad assistere il chirurgo per le medicazioni

BIBLIOGRAFIA

1. Ajibade A, Akinniyi OT, Okoye CS. Indications and complications of major limb amputations in Kano, Nigeria. Ghana Med J 2013; 47:185-8.
2. Nthumba PM. Burns in sub-Saharan Africa: A review. Burns 2016; 42: 258-66.
3. Albertyn R, Bickler SW, Rode H. Paediatric burn injuries in Sub Saharan Africa-an overview. Burns 2006; 32: 605-12.
4. Martins da Silva A, Leal B. Photosensitivity and epilepsy: current concepts and perspectives - A narrative review. Seizure 2017; 50: 209-18.
5. Ortensi P. Osteomielite ematogena in Africa. Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62: www.attidellaccademialancisiana.it
6. Ikpeme IA, Oku EO, Ngim NE, Ilori IU, Abang IE. Comparison of the outcome of treatment of chronic osteomyelitis by surgical debridement with and without local antibiotic delivery system: experience from a Nigerian teaching hospital. Int J Clin Med 2013; 4: 313-8.

Dott. Pietro Ortensi, Specialista in Chirurgia della mano, Roma. Fondazione Internazionale Medici Africa Centrale, FIMAC Onlus.

Dott. Stefano Carbone, Specialista in Ortopedia e Traumatologia, Roma. Fondazione Internazionale Medici Africa Centrale, FIMAC Onlus.

Prof. Vincenzo Monti, Fondazione Internazionale Medici Africa Centrale, FIMAC Onlus.

Per la corrispondenza: dportensi@virgilio.it

Trascrizione del Manoscritto Lancisiano 149. “Il Giornale dell’ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI”*

P. Ricca

La trascrizione di un manoscritto rappresenta, seppur nella sua complessità, non soltanto la trasposizione di un testo da un supporto all’altro, ma diventa un’occasione di dialogo con le pagine di un codice o le carte di archivio che, attraverso i segni vergati da mani antiche, tramandano finestre aperte, su porzioni di storia, dalle quali potersi affacciare.

Il presente elaborato riguarda la trascrizione del codice manoscritto “*Il Giornale dell’ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI*”¹, che consiste nella stesura definitiva del testo originale, si può dire in “bella copia” dell’opera lancisiana relativa all’agonia, la morte e il *post mortem* del pontefice Innocenzo XI.

Il manoscritto tramanda la cronaca di ciò che accadde attorno al capezzale del Pontefice, mirabilmente descritta con minuzia, e getta un interessante ponte sulla medicina dell’epoca, la cura con l’uso delle spezie e della dietetica. Inoltre conduce il lettore verso la società contemporanea a Innocenzo XI, specialmente quella che riguardava la città di Roma.

L’intento è quello di fornire uno strumento che favorisca la fruizione e lo studio del prezioso manoscritto, oltre a promuovere e stimolare la conoscenza del patrimonio bibliografico inedito, conservato nella Biblioteca Lancisiana di Roma².

Per la trascrizione sono stati utilizzati i criteri standard di trascrizione di opere manoscritte³.

INTRODUZIONE

Giovanni Maria Lancisi, archiatra pontificio di Innocenzo XI Odescalchi e Clemente XI Albani, fu illustre figura di rilievo, nel panorama scientifico e umanistico del XVIII secolo, a livello internazionale ma soprattutto a Roma, ove svolgeva le sue funzioni di professore universitario alla Sapienza, medico e ricercatore presso l’Ospedale S. Spirito in Sassia, fu anche protomedico del Collegio Medico dello stato Pontificio e membro del Collegio Medico Romano.

Allievo del celebre anatomista Guglielmo Riva e Giovanni Tiracorda, il Lancisi si formò presso l’Ospedale di S. Spirito in Sassia e l’università romana La Sapienza, ove ne divenne illustre professore e lettore di anatomia e di medicina teorica e pratica, svolgendo le sue lezioni anche all’interno dell’anfiteatro anatomico. Egli ha valicato i confini della storia anche grazie alla istituzione di una Biblioteca medica pubblica, inaugurata il 21 maggio del 1714⁴ alla presenza di papa Albani, Clemente XI.

P. Ricca - “Trascrizione del Manoscritto Lancisiano 149. “Il Giornale dell’ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI”

¹ Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 149 LXXV.2.16, G.M. Lancisi.

² La Biblioteca Lancisiana di Roma, ubicata presso il Palazzo del Commendatore presso il Complesso Monumentale di S. Spirito in Sassia, è parte integrante del patrimonio storico artistico dell’Azienda Sanitaria Locale Roma 1.

³ TOGNETTI, 1982. PETRUCCI, 2018.

⁴ “Giovanni Maria Lancisi, *Luminare della scienza medica del tempo suo lasciò un dono, quanto mai prezioso a noi posteri, un dono che costituisce per lui uno dei suoi più alti titoli di gloria: la Biblioteca Medica Lancisiana, che da due secoli e mezzo costituisce uno dei privilegi più invidiati dell’Ospedale S. Spirito*”. P. De Angelis, La Biblioteca Lancisiana, l’Accademia Lancisiana nel 250° anniversario della sua fondazione. Roma, 1965. p. 105.

La Biblioteca Lancisiana, ancora oggi arredata con armari settecenteschi, conserva al suo interno opere d'arte in marmo, strumenti scientifici tra cui le sfere armillari di Federico Barocci e Vitale Giordani, e due globi del cosmografo Vincenzo Maria Coronelli.

La collezione consiste in circa 20.000 volumi tra cui oltre 400 manoscritti, circa 1628 cinquecentine e circa 60 incunaboli tra cui si annoverano tre codici medievali miniati, i consulti lancisiani, e tre testimoni manoscritti del 'Giornale dell'ultima Infermità di S.M. Innocenzo XI': ms 148⁵, ms 149 e ms 150⁶.

Giovanni Maria Lancisi, redasse il "Giornale dell'ultima infermità di Innocenzo XI", e lo dedicò a papa Clemente XI, con l'intento di *aggiungere autorità alla verità dell'Istoria e far spiccare fra le altre Virtù, la Pietà, la Carità, la Prudenza, il Disinteresse, et il Distaccamento da suoi*,⁷ il pontefice Innocenzo XI.

Com'era consuetudine per i medici di alto rango, anche il Lancisi si avvale del suo segretario personale, nella redazione del *Giornale*, che tramanda gli avvenimenti degli ultimi giorni di vita di papa Odescalchi costretto a letto, sofferente ma lucido, al punto di stabilire a chi fosse consentito l'accesso al suo capezzale.

Il Lancisi fu uno dei pochissimi eletti a poter beneficiare di tale dispensa e ciò gli valse la possibilità di essere testimone e di poter tramandare momenti carichi di apprensione, tenerezza e compassione nei confronti di Innocenzo XI.

SCHEDA CODICOLOGICA DEL MANOSCRITTO LANCISIANO 149

Il manoscritto 149 è un esemplare cartaceo, comprese le carte di guardia, a fascicoli legati. La data della stesura è stimata tra il 1689 e il 1720, la prima si riferisce all'incoronazione di papa Clemente XI, la seconda alla morte del Lancisi.

Apri il manoscritto un'incisione che incornicia il frontespizio recante il titolo e il sottotitolo dell'opera. In alto, al centro del fregio è presente il grande stemma (d'azzurro alla fascia accompagnata in capo da una stella a otto raggi e in punta da un monte di tre cime, il tutto d'oro) del pontefice Albani, Clemente XI, a cui il Lancisi dedicò il Giornale.

Sempre sul frontespizio è presente un timbro ovale con la legenda "Bibliotheca Lancisiana" e l'arma del Lancisi: due lance in S. Andrea accompagnate in capo a tre stelle e in basso dal trimonte; lo scudo è timbrato da un cappello di prelato con due ordini di nappe.⁸

⁵ Nel manoscritto 148 vi sono molte correzioni, alcune anche autografe con cui il Lancisi è intervenuto di suo pugno. Sulla controguardia è presente un talloncino di carta, fissato con la ceralacca, recante il sigillo di Giovanni Maria Lancisi (due lance in s. Andrea accompagnate in capo da tre stelle allineate ed in basso dal Trimonte) che recita: "Io infrascritto mi obbligo di consegnare a chi mi restituirà il presente biglietto da me sottoscritto e sigillato col sigillo di Monsignore illustrissimo Lancisi due esemplari della sua opera *De noxiis paludum effluviis eorumque remediis*, la quale si va presentemente stampando. Roma, questo dì 21 ottobre 1716. Antonio Boldrini segretario di mons. illustrissimo Lancisi".

Il Lancisi fu il primo ad intuire che la causa dell'epidemia malarica fossero le zanzare e ne erano pure il veicolo di diffusione, insetti che provenivano principalmente dai canali di scolo e dai territori alluvionati.

⁶ I manoscritti lancisiani 149 e 150, possono considerarsi copie del codice manoscritto 148 che presumibilmente rappresenta una delle prime stesure (se non della prima) dell'opera di Lancisi avente per oggetto la morte di Innocenzo XI.

⁷ Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 149 LXXV.2.16, G.M. Lancisi, *Il Giornale dell'ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI*, c. 6.

⁸ Il Lancisi fu decorato del titolo di Nobile da Papa Clemente XI, che fin dal primo anno del suo Pontificato concesse al suo Archiatra, la facoltà di inquadrare il suo blasone raffigurato in Tre Monti con tre Stelle, con le Lance Lancisiane.

Della nobiltà del Lancisi resta solo il blasone inciso sulla lapide sepolcrale e quello impresso sulla copertina in pelle che racchiude il Diploma di Laurea dello stesso Lancisi.

Sul dorso del volume sono presenti 5 nervi che delimitano 6 scomparti. Nel secondo è presente il titolo dell'opera, nel terzo l'indicazione XXII Lancisi, nel quarto il numero di catena "149"; l'ultimo è il talloncino della biblioteca con segnatura "LXXV.2.16" il manoscritto molto probabilmente aveva questa legatura al tempo della sua inventariazione nell'Index del 1770⁹.

Gli assi sono in cartone e la coperta in pelle di colore marrone scuro decorata con fregi d'oro sul dorso e sui bordi e tagli colorati in rosso e ocra.

La filigrana della carta, che compone il manufatto, riporta un volatile su un trimonte inscritto in un cerchio semplice o sormontato da una G (cc. 1 e 51) quasi certamente riconducibile a una cartiera romana, secondo quanto individuato dal repertorio di filigrane Briquet.

La numerazione delle pagine è ad inchiostro, vergata da mano coeva, nel margine superiore destro.

COMPOSIZIONE DEL MANOSCRITTO

Il manoscritto 149 è composto dalle seguenti sezioni:

- 1) IL FRONTESPIZIO (c. 2)¹⁰
- 2) DEDICA A CLEMENTE XI (c. 5)¹¹
- 3) L' INTRODUZIONE AL GIORNALE (c. 9)¹²
- 4) IL GIORNALE (c. 20)¹³
- 5) RELAZIONE APERTURA CADAVERO (c. 209)¹⁴
- 6) RELAZIONE DEGLI ULTIMI QUATTRO GIORNI – COLLOREDO¹⁵
- 7) INDICE DELLE COSE PIU' NOTABILI ¹⁶

P. Ricca - "Trascrizione del Manoscritto Lancisiano 149. "Il Giornale dell'ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI"

⁹ Roma, Biblioteca Lancisiana, "Indice delle scanzie, ossia inventario de' libri esistenti nella Biblioteca Lancisiana fatto per ordine di Monsignor illustrissimo e reverendissimo Giovanni Potenziani", 1770.

¹⁰ Il titolo è inscritto in una cornice decorata, incisa sul frontespizio: "Giornale dell'ultima infermità della Sua Maestà d'Innocenzo XI in cui si rende conto non solo del male e sua cura, ma eziando della sofferenza, pietà e morte di questo santo pontefice disteso e dedicato alla santità di Nostro Signore papa Clemente XI. Da Giovanni Maria Lancisi Medico e Cameriere Segreto di ambedue questi Sommi Pontefici".

¹¹ La dedica che il Lancisi, "UMILISSIMO DEVOTISSIMO ET OBLIGATISSIMO SERVITORE E SUDDITO" rivolge a papa Albani, e con "ARDIMENTO" ne elenca i due motivi che lo hanno spinto a presentare il "ROZZO LAVORO DELLA SUA PENNA INTORNO AL GIORNALE": poter aggiungere autorità alla verità dell'"Istoria" ovvero della morte di Innocenzo XI, e trasferire le virtù individuate in Innocenzo XI a Clemente XI.

¹² La terza parte riguarda l'introduzione al giornale con cui il Lancisi traccia la biografia della giovinezza di Innocenzo XI.

¹³ Il resoconto dettagliato che il Lancisi fa della malattia del pontefice inizia con l'indicazione dell'anno di stesura 1689.

¹⁴ Il giorno seguente la morte di Innocenzo XI avvenuta il 12 agosto il cadavere fu sottoposto a sezionamento e le relative osservazioni "ANNOTATE FRATTOLOSAMENTE SU UN FOGLIO" furono consegnate dal Lancisi al nipote del papa, il principe Livio "ACCIOCCHÉ' SUA ECCELLENZA PRENDESSE QUALCHE MOTIVO DI CONSOLAZIONE NEL VEDERE SUO ZIO ESSER GIUNTO FINO ALLA VECCHIAIA CON DUE GROSSE PIETRE NE RENI LE QUALI SARANNO NELLE MEMORIE DE MEDICI UN RARISSIMO ESSEMPIO".

¹⁵ Il Lancisi entra in contatto con un documento riguardante la relazione degli ultimi quattro giorni di malattia del pontefice, proveniente dalla segreteria del cardinal Colloredo, penitenziere maggiore, il quale ha assistito alla morte di Innocenzo XI.

¹⁶ Il Lancisi nel redigere l'indice del giornale, contrassegna con un asterisco, "LE COSE PIU' NOTABILI FRA LE QUALI LE VIRTU' DI QUESTO SANTO PONTEFICE".

TRASCRIZIONE DEL MANOSCRITTO 149

C. 1 carta bianca

C. 2 Giornale sull'ultima infermità della S.M. D'Innocenzo XI in cui si rende conto non solo del male, e sua cura, ma eziando della Sofferenza, Pietà, e Morte di questo S. Pontefice, disteso e dedicato alla Santità di N.S. Papa Clemente XI Da Monsignor Giovanni Maria Lancisi Medico e Cameriere Segreto di ambedue questi Sommi Pontefici.

C. 3 carta bianca

C. 4 carta bianca

C. 5 Beatissimo Padre, Due sono i maggiori motivi, per i quali io avanzo il mio ordimento sino a presentare alla Santità Vostra un rozzo lavoro della mia penna, impiegato attorno ad un Giornale dell'ultima Infermità del Gloriosissimo Pontefice Innocenzo XI. Uno si è che trattandosi in esso dell'indole e, qualità ammirabili di questo Santo, e gran Pastor della Chiesa, a niuno meglio mi è parso doversi consecrare, che a Vostra Beatitudine, che lo ha trattato per molto tempo in qualità di suo degno, et intrinseco

C. 6 Ministro: poiché in questa guisa mi sono persuaso di poter aggiungere autorità alla verità dell'Istoria, che io vengo a descrivere. L'altro motivo poi, molto più forte del primo, deriva dall'aver' io studiato in questi fogli di far spiccare fra le altre Virtù, la Pietà, la Carità, la Prudenza, il Disinteresse, et il Distaccamento da suoi, che resero tanto singolare nel secolo passato il nostro Innocenzo. Or, vedendo io, che nel nascere di questo secolo si sono alzate a vista comune tutte a cinque le suddette Virtù nella Persona di Vostra Santità, lo non posso trattenere il moto naturale per cui vanno ad unirsi fra loro le cose simili e, mi vedo perciò rapito dalle mani

C. 7 questo volume per la forza intrinseca della simpatia, che corre frà l'Innocenza e la Clemenza. Gradisca intanto Vostra Beatitudine, come genuflesso ai suoi santissimi Piedi umilmente ne supplico, questo picciol tributo, che le viene offerto da un povero suddito, e servitor suo famigliare.

Pastores Lacte Litant, cum thura non habeant.

Di Vostra Santità

Umilissimo Devotissimo et Obligatissimo Servitore, e Suddito

Giovanni Maria Lancisi

C. 8 carta bianca

C. 9 Introduzione al Giornale Dell'ultima Infermità della Sua Maestà d'Innocenzo XI

La maggiore e più fina prudenza, che debba usarsi da chi brama tessere un'Istoria, è quella di saper'eleggere il soggetto, sopra cui egli vuole impegnare il proprio lavoro: poiche se sciegliere un'eroe, freggiato di sode, di rare, e di eminenti virtù, spargendo pochi sudori della sua persona, raccoglierà a fasci le palme dell'onore, e della stima, e con lodevolissimo artificio farassi a parte

C. 10 di quella gloria che non è sua. Io perciò dolcemente invidiarò sempre la saviezza di quello scrittore, che si appigliarà al raggiuglio della vita prodigiosa, e delle santissime operazioni del Sommo Pontefice Innocenzo XI essendo che questo gran Sacerdote andò sempre fornito di tutte le virtù, mà in grado eroico: e fù Pontefice, che coll'oro estratto dal suo erario ruppe le catene di barbara schiavitù, sovrastante a tutta la Germania, et Italia dalla sola caduta di Vienna; che con la costanza, e fortazza dell'animo suo viveva prontissimo a morir Martire, per mantenere un solo diritto dell'eredità sacrosanta, trasmessa alla sue mani, Pontefice in somma, che

C. 11 con un misto di virtù seppe riaprire al Mondo Christiano una scuola, già serrata da più di un secolo in Vaticano, insegnando coll'esempio di dodici e più anni continui, che si può esser Papa col disinteresse, e si può vivere da Uomo col sopraumano distaccamento da suoi, che le fè meritare le lodi infin da Nemici. Ora non potendo io, e per la povertà de miei talenti, e per la scarsezza di notizie, che devonsi principalmente estrarre dalla Segretaria di Stato, tessere, ed arricchire una Intera Istoria di questo Eroe Apostolico, rapportarò almeno quella parte della sua vita, che fù coronata gloriosamente dalla Morte, e tratterò il mio Lettore con la sola narrativa dei

C. 12 successi, e detti da Lui nell'ultima sua infermità, scorrendo brevemente anche i primi anni della sua vita, per cavarne solamente quelle cose, che hò stimato necessarie per la facile intelligenza di tutto ciò, che, si nel male, come nel di Lui Cadavere è stato osservato.

Fù Sua Santità di statura notabilmente grande, di tessitura gracile, di color pallido, e di genio serio, e malinconico, dotato di tutte quelle rarissime qualità, che possono rendere ammirabile un Prencipe, ne mai da stimarsi più degno dell'Imperio, che dopo esser salito sul Trono.

Nacque in Como il di 17 Maggio 1611. L'ultimo di sei fratelli, e come la Santità sua spesso soleva dire, visse gl'anni

C. 13 dell'Infanzia con si poca salute, onde le fù necessaria una cura particolare, che rendeva portentosa la sua sopravvivenza. Crebbe poi, e si assodò Fanciullo robusto, e Giovane sanissimo, riparato dal Signore Dio da gravi pericoli, tanto di Peste del 1630, quanto di cadute da cavallo, delle quali Sua Beatitudine rammentava quell'una, piena di orrore insieme, e di prodigio, che le occorse nel 1627, in età di 16 anni quando nel correre a briglia sciolta per una strada ricoperta di selci, le cadde sotto il Polledro, il quale, subito riscuotendosi, lasciò questo Putto rovesciato in terra, e sospeso pe'l piede destro alla staffa; ne intanto quel feroce, e poco ammaestrato destriero mosse un passo

C. 14 trattenuto in freno dalle redini, che in si pericolo sconcerto egli tenea pur anche generosamente alle mani.

Negl'anni giovanili fù in Patria sorpreso dalla febbre, che assai presto si deleguò; e passato poi in Napoli, le si accese una grande infiammaggione di gola, che cessò con la rottura di una Postema, il che altra volta similmente le accadde, viaggiando già Cardinale di Macerata a Loreto. Ne primi anni del suo ingresso in Roma fù gravemente angustiato da una palpitazione di cuore dalla quale si liberò coll'uso dell'acqua della Villa di Lucca, ordinatale dal Medico Messori. Non devo qui trascurare la notizia di una ispirazione, con la quale il Signore Dio

C. 15 mosse questo gran'uomo a rimanere in Roma ed incamminarsi nel sentiero della Prelatura. Era questo Signore (come egli mi diceva) tornato di fresco da Napoli, ed abitava vicino alla piazza di SS Apostoli con animo più che fermo di non volere sciogliere neruno stato, perché stimava non convenir giamai ad un'Uomo il perdere volontariamente la sua libertà, anzi essere di mestiero trovarsi sempre in capitale di poter sciogliere un miglior stato. Godeva egli intanto della bella strada, che conduce da Monte Cavallo a Porta Pia, nella quale giva ogni sera a passeggiare, ed'appunto al tocco del segno dell'Ave Maria si trovava in mezzo alle quattro Fontane, quando, nel recitare l'orazione, si sentì mosso interamente

C. 16 da Dio con questo motivo: “Se fosse vero, che non si deve scegliere alcuna strada nel nostro vivere; dunque ne pur questa sera delle quattro bellissime strade, che qui fan capo, dovrete scieglierne alcuna.” Or forse fa d’uopo seguirne pur’una, per non restare allo scoperto la notte: così bisogna finalmente nel vivere umano appigliarsi a quella via, che è più confacevole alla propria inclinazione, ed è moralmente più sicura alla salute dell’anima. Quindi, sentendo una interna violenza di appigliarsi alla Prelatura, la mattina seguente si portò a Palazzo, e diede la supplica alla S.M. di Urbano VIII a questo fine. Ma ritorniamo di grazia a quelle notizie, che possono contribuire all’idea, da farsi della complessione di Nostro Signore.

C. 17 Come il Padre di Sua Santità, così tutti i suoi Signori Fratelli patirono assai presto di calcoli, e di Podagra, da cui alla fine abbattuti, morirono in età consistente, e solo il Padre del Sig. Prencipe D. Livio, salì all’anno di sua età 65. La continenza, ed il riguardo nel modo di vivere (Virtù, che nella Persona di Nostro Signore furono inalterabili per tutto il corso della sua dimora in Roma) tennero lontana per molti anni la Podagra, sicchè la prima volta ne fù attaccato solamente nel Mese di Settembre del 1683. Aveva bensì da circa 30 anni indietro incominciato a patire d’un male de reni, manifestato non solo con una certa gravezza, o cintura (com’egli spiegava) ne Lombi, che poi sperimentò diminuita oltre modo dall’uso della fontanella

C. 18 sopra il ginocchio, ma inoltre con l’esito dell’orine, sempre aliene dal naturale, non meno nella sostanza, che nel colore, e massime dopo il moto, a proporzione del quale maggiore o minore, scorrevano più o meno rosse, e torbide, sicche coll’andare in Carrozza, si scaricavano tinte di sangue, e notevole ancora, binche minore alterazione ricevevano dalla lettiga, tanto che, obligato a gire in sedia, pur anche ne sperimentava la sensibilissima mutazione. Quindi poco a poco, facendo una vita sedentaria, nodrì l’affezzione ipocondriaca, e flautosa, da cui restò molestato per tutto il rimanente dei suoi anni, nel giro de quali furono in esso frequenti raffreddori, anche con febbre, come nel 1685 essendo

C. 19 Papa, et abitando nel Palazzo di San Pietro, da uno di questi, che le minacciava l’Infiammagione da Pulmoni, fù obligato per consiglio di Monsignor Santucci, mio Predecessore e del Signor Medico Tiracorda mio Maestro a farsi cavar sangue dalla Salvatella. Per ultimo nelle gran’mutazioni delle stagioni, solestizio, et equinozzio, era invaso più tosto dall’Artritide, che dalla semplice Podagra, mentre non meno gli articoli inferiori, che i superiori si risentivano. Questo è tutto ciò che io hò creduto necessario per dare una tal quale ognizione al mio Lettore della complessione di questo Santo Pontefice, di cui mi son prefisso di scrivere il

C. 20 **Giornale della Sua infermità**

Correva l’anno 1689 quando sua Santità assueffattasi a non abbandonare quasimai la sua stanza ben’ picciola, ne usciva solo alle volte, e si tratteneva nella contigua detta del Sant’Offizio, o nell’altra prossima, chiamata de Paramenti per la necessità del Concistoro. Così dall’altro lato dell’appartamento passava a desinare nella stanza vicina, anche per dare un poco di ventilazione alla Camera, in cui egli dormiva. Questa grande inimicizia al moto pareva a tutta la Corte effetto d’una intensissima Ipocondria, siccome da Medici si

C. 21 stimava cagione della poca traspirazione del corpo di Sua Santità, et in conseguenza delle spesse raccolte umorali, che in esso si facevano. Ma per verità questo non era altrimenti un genio di Lentezza, ma bensì una vera gravezza, e quasi impotenza al moversi, tanto per la ragione degl'articoli, che erano restati dalle passate flussioni a luogo ingessati, quanto per lo male gravissimo de Reni, che poi dall'apertura del di Lui Cadavere si scopri grande ed invincibile: nulladimeno tutto che Sua Santità da qualche tempo non respirasse aria nuova, e vivesse poco men che sepolto nel proprio gabinetto, godè nel maggio e parte del Giugno del suddetto ano 1689 il più sereno, e più tranquillo di sua salute: mo

C. 22 molestato solamente da un gonfiore de piedi e delle gambe, che né i Vecchi senz'alcun sospetto di altro male frequentemente suole osservarsi; nel modo appunto, che in Sua Santità per molte delle precedenti estati non solo impunemente; ma eziandio ultimamente si era fatto federe. Si legga il famosissimo Tommaso Bartolini in una delle sue Lettere, nella quale chiaramente dimostra, un tal decubito alle gambe servire ne Vecchi non già rigorosamente di pessimo segno ad indicare il vizio de Loro visceri, e la mala qualità de loro fluidi; ma come cattiva cagione, che dalla debolezza delle fibre, e de canali inferiori non potendo essere bastantemente rispinta verso superiori, si trattiene almeno lon

C. 23 lontana dalle parti più interne, e che chiamano principali. Quando dunque era di maraviglia a tutti i Ministri, che Sua Santità godesse una certa tranquillità di sua salute, all'ora appunto sparì da noi si bella luce; poichè Sua Beatitudine fù agitata da gagliardissime passioni d'animo, come ci dimostrarono il perdimento del sonno, la taciturnità frequente, et i soliloqui con sospiri, ed esclamazioni, che a tempo a tempo andava facendo: onde andandosi incontro al Solstizio estivo, le svanì affatto la notte avanti al dì 16 di Giugno il suddetto tumore de Piedi, e le sopraggiunse una copia grande di orina, che per cinque giorni avvenire incessantemente continuò, e nello stesso tempo

C. 24 comparve al lato del cauterio della coscia destra sopra il muscolo fasciale un rossore alla grandezza di una palma di mano, il quale al tatto vibrava notabilissimo calore. In questo spazio di cinque giorni non si osservò mutazione neruna ne polsi, ò in altra azione del corpo di Sua Santità, che perciò senza perdimento dell'appetito, o del sonno, abbattuto bensì da una stanchezza di tutte le membra, si condusse sino al Lunedì 20 del suddetto mese, trattenuto in dieta, e col solo spesseggiar de clisteri. E benchè io fossi sollecito nel richiedere subito il parere di qualche altro Professore, e specialmente del Signor Tiracorda solito Medico straordinario di Nostro Signore

C. 25 nulla di meno Sua Santità non vole attendere la mia istanza, la quale fatta ancor fuori non fu ricevuta dalla Corte. Anzi rinnovando il motivo per molte ragioni, e per quella in spezie del grande Ippocrate, che = Lassitudines spontaneae morbos prenucciant = mi fù risposto benignamente con un complimento, che restavano tutti appagati dalla mia condotta, e che, non essendovi per anche la febbre, non era bene d'incutere alcun timore a Sua Beatitudine. Ma, gionti alle 23 ore del Lunedì del 20 di Giugno, comparve la febbre con evidente invasione di freddo, et abbassamento de polsi, la quale, benchè fosse accompagnata dal rossore, che si era dilatato intorno al ginocchio destro, riuscì però

C 26 più che di genagra o di risipola, e per tale la mattina seguente fù da me palesata a Monsignor Mugiaschi Maestro di Camera: anzi la sospettai (come dicono) per febbre essenziale, e da continuare col tipo. Giachè, ingranditasi con calore, e vigile della notte,

declinò verso la mattina del martedì senza nuova deposizione alla parte arrossita. E perché la Santità Sua si avvide della qualità della sua indisposizione, mi disse = La febbre né i Vecchi è il peggiore dei mali, ora sì, che bisogna solo raccomandarsi al Signore = onde mi ordinò, che io dovessi partecipare a suo nome all'Eminentissimo Cardinal' Colloredi lo stato del suo male, alle cui orazioni Sua Beatitudine

C. 27 in altre cagionature, anche per mezzo mio aveva fatto ricorso. Ma ritornando all'istoria del male, l'esito per verità, corrispose all'idea fatta da me; poiché la febbre del medesimo giorno sottentrò minore alle 19 ore, e passeggiò il resto del giorno con leggieri sintomi: ma poi il mercoledì, che fù il terzo della febbre io l'osservai rinforzare alle 18 ore con accessione evidente di freddo, e con difficoltà di riscaldarsi, anche dopo quattr'ore. In tanto furono la sete, le vigilie, le smanie per tutta la notte: e l'orine, scarseggiando, si erano rese sottili, segno evidente, che nella massa del sangue si andavano arrestando le parti saline, e tartaree della medesima orina. La risipola anche

C. 28 si dilatava verso la coscia. In questo giorno vedutasi da me per la superficie delle mani, e delle braccia di Sua Santità un certo colore, misto di giallo oscuro, bianco e rosso con un calore or maggiore, et or minore, ne concepì un giusto timore, che tosto comunicai a Monsignor Mugiaschi interessato sopramodo nella salute del Papa, sperando, che avrebbe più d'ogni altro dato orecchio alle mie giuste richieste; poiché il suddetto timore non solo era appoggiato ad una mia particolar esperienza, fatta in diversi Ammalati, che con questo segno quasi tutti erano ò passati amiglior vita, o stati lungamente aggravati. Ma inoltre era assistito da una autorità puntualissima

C. 29 di Simone Paulli, il quale descrive per pessimo, e per letale il mentovato indizio, a cagione dic'egli, di una tal sorte di sangue, reso poco mobile, e lentescente per la perdita del suo sal volatile, onde quasi corrotto, si arresta ne i fini dell'arterie, impotente per la propria grossezza, si a traspirare, come a circolare. Rinovai perciò l'istanza pe'l Consiglio del Signor Tiracorda, che alla fine mi fù accordato, e venuto questo Professore il Giovedì mattina, trovò la risipola nella coscia, dilatata verso la natica destra, non scaricare a proporzione la quantità dell'umore vizioso, mentre la febbre pur anche restava in piedi con la sete, e con un certo affannetto nel respirare.

C. 30 Fu per tanto conchiuso, esser la febbre del genere delle continue, delle spezie delle terzane doppie, e di costume non affatto benigno: mentre nella massa del sangue si scorgeva esservi un'abbondanza grande di Sali erosivi, che minacciavano, agglomerati nella linfa, di far qualche arresto nei polmoni, sicchè, prescritto un altro lavativo, e le frizioni alle parti inferiori, si diedero i edulcoranti di Perle, occhi di Pranci, e corno di Cervo con diluvi, e fluidi di appropriati. Cadde all'ora in dubbio, se fosse stato a proposito un solutivo benigno, da cui, diminuitasi la mole dell'umore peccante negl'ipocondri, si fosse potuto rendere minore il peso, che adagio avrebbe

C. 31 troppo premuti i canali del sangue: ma in fine considerata la natura del Papa, inimicissima dei purganti, da quali altre volte aveva ricevuto gravissimi nocuenti; ed in oltre, temendosi, che i pungoli del solvente comunicati al sangue, et ai nervi, invece di restar precipitati per secesso, si fossero più tosto arrestati nella massa, et avessero poi perturbato il moto, e la cozzione degl'umori: sicchè in vece di un decubito podagrico si fosse fatta una metastasi al petto, o ad altro viscere di nobile uso; si conchiuse di procedere

con la vera regola d'Ippocrate, che prescrive ai medici di andare in traccia dei moti della natura: ciò che servì anche per escluder la sanguigna, massime in un Signore sommamente gracile, debole,

C. 32 di lunga mano, valetudinario, e già decrepito nella quale età, secondo il parere di David de Pomis, Autore fatto celebre dall'aver scritto delle malattie de Vecchi = ijs utendum est quibus nullus error committi potest....

Intanto, perché si argomentava alla tardanza, e difficoltà del dilatarsi la febbre, che la materia peccasse di grossezza e di lentore, di procurò di renderla più fluida, non solo con le bevute in diversi tempi del giorno consistenti in lattate, et in brodi lunghi, fatte con le bolliture di corno di cervo; ma di più si praticò un vitto liquido di pappe, e di soli brodi, il quale riuscì utilissimo, mentre di vidde dall'ora in poi crescere il rossore, e qualche gonfiore intorno al ginocchio, e nel poplite.

C.33 Sottentrò la febbre del Giovedì alle 17 ore, e, continuando il freddo delle mani, e delle braccia, dopo cinque ore si commutò in calore ardentissimo con viscidità di salive, unica cagione della sete, con dolore di testa, con polso celere, e teso: sicché passò la notte con vigilie, tutto che Sua Santità si fosse speranzata con un poco di acqua di viola e di confezioni di giacinto ricuperare il sonno perduto. Sudò alquanto intorno alla fronte, e le orine seguirono ad essere in quantità mediocre, ne molto grosse. In questo giorno di Giovedì 23 Giugno, entrato io in Cammera di Nostro Signore secondo il solito la mattina di buon'ora, fui testimonia di una risoluzione, altrettanto giusta, quanto generosa, e piena di staccamento anche dal

C. 34 proprio comodo. Il Papa era stato servito per lo spazio di più di 30 anni dallo Speciale Bucciotti, il quale per la destrezza, e facilità d'introdurre i lavativi, quando Nostro Signore veniva tormentato dalle morici, si era acquistata qualche parte di paterna benevolenza da questo Principe, della cui grazia però essendosi abusato nell'alterare le liste, e le tariffe dei medicinali, gli era già stata mossa una lite in Cammera; e Sua Santità poco prima, che si ammalasse, ne aveva udite le relazioni da Monsignor Nuzzi Commissario della medesima Reverenda Camera Apostolica. Or credendo Sua Beatitudine di non poter trattenere tuta coscienza un reo di pubblica fede al suo servizio, appunto nel maggior fervore del suo bisogno

C. 35 mi domandò se io stimavo per buono speciale Pietro Corsi, e rispondendole che questo era uno de migliori di Roma, il quale aveva servito nel Conclave antecedente, et all'ora ero sottentrato al negozio del Paolucci, a ciò replicò subito il Papa fatelo dunque chiamare, e ditegli che Noi vogliamo essere serviti da Lui, incominciando dal lavativo di domattina: onde fù subito licenziato il Bucciotti con straordinaria meraviglia di tutta la Corte.

La mattina dunque del Venerdì, dato un duluto di brodo con i testacei, si reiterò con profitto il Clistere, e furono rinnovate le sfregaggioni; anzi anticipato il brodo col rosso d'uovo alle 12 ore per sospetto dell'anticipazion

C. 36 anticipazion' della febbre, che poi fù riconosciuta incominciare alle 17 ore e mezza, con freddo maggiore degl'altri giorni, con affanno, et inquietudine, ne senza qualche movimento involontario delle braccia. Alle 20 ore appena si era dilatata la febbre e pur

anche seguivano a molestar i suddetti sintomi; onde si scorgeva evidentemente la resistenza dell'umore peccante a slacciarsi, e disciogliersi dal seno del sangue per poter'esser deposto verso le gambe, dove apparivano segni di rossore, e tenzione. Si prescrisse pertanto un mezzo scrupolo di Belzoarro occidentale, che, pigliato con una lattata di Amandole sul imbrunire del giorno, dilatò notabilmente il polso, che alle 7 ore di notte era divenuto si

C. 37 grande, si pieno, si eguale, che simile in niuna delle notti antecedenti si era riconosciuto. Così la gamba alquanto più gonfia e dolorosa dava speranza del futuro intero decubito. Ma nell'andare incontro alla mattina del sabato le cose maturaron' faccia; poiche illaguiditisi, e fattisi inuguali i polsi, era più tosto diminuito il rossore della gamba, e cresciuto l'affanno. Una si notevole mutazione mi fece cader d'animo, ponendomi avanti gl'occhi la poca forza de moti interni, insufficiente a respingere il molto dell'umore peccante nell'acredine, e nella grossezza, o, per meglio dire facendomi conoscere la resistenza maggiore della causa morbosa

C. 38 minor forza interiore: e perche il Signore Tiracorda in questo tempo fù sorpreso dalla febbre, per cui si gli rendeva impossibile di continuare la visita di N.S., io, non stimando bene di sostener solo questo gran carico, procurai che fossero sopra chiamati altri Professori, e quantunque Sua Beatitudine per sua indicibil bontà volesse, che io unico lo assistessi, e repugnasse ben due volte alle mie richieste: in fine io gettatomi ai Suoi Santi Piedi, e dettole, che del mio operare io non solo dovevo rendere conto al Signor Dio, et alla Santità Sua, ma inoltre a tutto il Mondo Cattolico, che viveva tanto geloso della di Lui Salute, mi consentì, che io facessi venire li Signori Girolamo Brasavoli, et Angelo Modio

C. 39 ambedue Medici della sua famiglia, con i quali, tenutasi longa conferenza del male, e delle cagionidi esso, ne risultò un comun sentimento che l'umore vizioso peccasse non meno nella quantità, che nella qualità viscida, poca mobile, et erosiva, e che perciò sarebbe stato utile il poter evacuare la copia de Sali aeri, già moltiplicati; onde il fluido universale, liberato dalla causa della sua contrarra tenacità, si sarebbe restituito facilmente alla sua natural'consistenza, e dolcezza, ma non vi fu alcuno di noi, che non considerasse la difficoltà grande di trovare medicamento, atto a purgare solamente cozești Sali, e non avvertisse in Nostro Signore il grandissimo contra indicante, che v'era

C. 40 derivato non tanto dalla natura, e consuetudine del Papa, lontana ed inimica de i purganti, ma molto più dal moto, che aveva intrapreso l'umore vizioso verso la gamba, dal quale, interrotto, e sviato, poteva nascere un subitaneo sconcerto, e precipizio della vita di Sua Santità. Fù inoltre considerato, che trattandosi d'umor grosso, e pigro, si poteva colla purga (scolando i sieri della massa) renderlo più tenace, e più viscido, et in quella guisa far lo meno mobile, e più pronto ad arrestarsi nei Polmoni, dove mostrava di voler fare una gran breccia. Parve così cosa più savia, e più lodevole nella cura di un' Signore di età, e complessione cadente, procedere con un metodo di sicuramente giovare

C. 41 che, per mostrar di non starsene in ozio, intraprendere una strada tanto pericolosa. Per un'altra cagione si astenemmo anche dall'uso dei febbri fughi, e massime dalla China China, e di dubio di fissazione intorno a i precordj, non ci bastò l'animo di arrischiare questo rimedio, che non ha niuna giurisdizione contra somiglianti fermenti, e da cui si è veduto ben spesso prodursi la tosse et i decubiti nel Polmone; sicchè ci contentammo

della vera medicina, spogliata da ogni artificio, al quale in fatti altro non è, che la nuda, et esatta osservazione dei moti della natura, ai quali, quando non si può porgere un'aiuto certo, e sicuro, meglio è col toglier'gli'impedimenti, mediante il

C. 42 vitto appropriato, e piccioli si, ma però accertatiti medicamenti, starsene spettatori di ciò, ch'essa sa, e può operare. Fattosi dunque il solito clistere, che operò a meraviglia, si diede il vitto liquido, e si stiede osservando gl'andamenti della febbre. Quand'ecco alle 17 ore s'incominciarono a raffreddare le mani, il naso, e gli orecchi (restando intanto caldi i Piedij il che, via più crescendo, si condusse sino alle 21 ore, nel qual tempo appena si era interamente riscaldato. E perche intanto il più noioso, e sensibile accidente era quello della sete, si praticò per lenirla lo sciacquarsi, et il bere di tanto in tanto un brodo Lungo di Pollastra, e di corno di Cervo, reso alquanto soave colla scorza

C. 43 di cedrato, e con un tantino di Zuccaro, e di sal prunello. Dopo le 22 s'incominciò ad enfiare lentamente ma sensibilmente le gambe: che perciò fu stimato espediente d'aiutare il moto di propulsione con una nuova presa di Belzoarro, a cui per altro Nostro Signore aveva grandissima fede. Dato dunque ad un'ora di notte, ne fù veduto poco dopo l'effetto, mentre si osservò nello spazio della notte crescere, come a modo di edema erisipelatoso, non solo la gamba, ma insieme il collo del Piede; sicchè la mattina della Domenica ci riuscì, cosa di stupore il vedere, che in poche ore della notte si fosse fatto un decubito si grande, e con si gran'scarico di tutto il rimanente

C. 44 del Corpo; mentre Nostro Signore restava quasi senza febbre, col polso uguale, con la sete, e l'affanno dileguati. Ritornò il giorno alle 16 ore la febbre, e dilatandosi ben presto, caricò la notte tutto il piede, che poi nel Lunedì (in cui non apparve cosa febbrile di momento) si vidde assai rosso, e si sperimentò dolorosissimo al muoversi.

Una tal nuova riempì d'allegrezza tutta La corte, speranzata di veder'tolta via da una dolorosa Podagra una febbre pericolosa, molto più, che il pollice della mano dritta ancor'esso si era gonfiato, e teso con dolore, rossore, e calore di vera Chiragra. E per verità ancor noi concepimmo qualche fiducia, sperando tutto ciò che nella massa umorale, et intorno ai

C. 45 precordj minacciava stagnamento esser' stato trasportato con un vero decubito agl'articoli, e massime inferiori; benche la deposizione, non essendo di pura Podagra, facesse restare alquanto sospesi, ed incerti dell'intero buon esito gl'animi nostri. Che perciò il Martedì mattina nono giorno della febbre dopo aver'osservato la notte precedente Nostro Signore restar senza febbre, e solo alquanto inquieto pe'l male della gamba, mi portai per tempo alla visita del Signor Tiracorda, che non più dal proprio, che dal male del Papa restava grandemente agitato, al quale partecipai, che Nostro Signore era già libero dalla febbre pe'l decubito, tanto grande, fatto nella gamba, e nel piede; ma perché l'uno, e l'altro

C. 46 erano divenuti di tal mostruosa grandezza, che avevano perduta la loro figura naturale, dissi di non potermi immaginare, come senza qualche modo pericoloso un sì fatto tumore potesse diminuire, non essendo quella un'enfiagione di pura, e vera podagra: che perciò ero nel sentimento di non applicarvi alcun'rimedio locale; accioche l'umore ne, retrocedendo, riaccendesse la febbre, ne, tentato a risolversi, prendesse troppo moto, e, rompendo lam testura delle parti, cagionasse ivi qualche suppurazione. Alle notizie suddette rispose il signor Tiracorda che quella, qualunque fosse, vera, o mista Podagra,

lodava, che non si trattasse con rimedij locali, i quali, introducendo e nei fluidi, e nei solidi notevole alterazione,

C. 47 potevano cagionare effetti pericolosi. Ritornato dunque a Palazzo comunicai agli altri Signori Medici il sentimento suddetto di non applicare cosa alcuna al tumore e fù lodato di comun'parere, sicché continuammo il metodo di addolcire, e di nodrire. Passò intanto Nostro Signore tutti i giorni della sua febbre con una quasi continua taciturnità, intento solo come saviamente rifletteva l'Eminentissimo Lauria, alla fissa meditazione delle cose divine; che perciò fù da me bene spesso veduto ora alzare pietosamente gli occhi al Cielo, ora fissarli attentamente al Crocifisso, che gl'era al lato, ed ora abbassandogli, dire fra se alcuni versetti dei Salmi: "Beati qui

C. 48 habitant in Domo tua Domine", "Miserere mei Deus" e non di rado "Quid est homo quod memor es eius" ed altri che recitati sottovoce, e più con la mente, che con la lingua, non si potevano udire ben'bene.

Superata, intanto la febbre, tutto che la Santità Sua non volesse ammetter alcun' ministro per favellar di negozj, perché infatti non era in istato di poter intraprendere il corso delle fatiche, si apriva però meco con qualche breve discorso, ripieno sempre di savie, e sante riflessioni. Così potessi io di ciascuno di essi ricordarmi puntualmente, mercecche sperarei di riscuotere dal mio lettore l'attenzione non meno che l'applauso. Comunque sia, io non devo, ne voglio esser qui avaro

C. 49 di quei sentimenti che almeno ora dalla sterilità della mia memoria potranno in qualche modo rinascere.

Era stato all'udienza di Nostro Signore il Padre Becanati Cappuccin, famosissimo Predicatore apostolico, ci dimenticammo, mi disse all'ora Sua Beatitudine, di suggerire al Presbitero suddetto un nostro pensiero intorno al poco frutto, che fanno alcuni Predicatori moderni: questi predicano al genio proprio, non al bisogno dell'ascoltanti: e perché si consentano di piacere a pochi, non compungono neruno. Leggere, soggiunse, l'Omelia dei Santissimi Padri, che non sono altro in fatti, che pure concioni, recitate ai loro Popoli, e vi accoggereste

C. 50 perché esse cagionassero tanto profitto nell'uditori. Altro ci vuole, che fiorite descrizioni, che concetti spiritosi, a persuadere e a muovere peccatori, quasi che ne i prati della sacra scrittura, e nei giardini del Paradiso non vi fossero fiori! Onde Sua Santità continuò a raccontarmi, che, fatti chiamare a sé nel tempo del suo Pontificato alcune volte i Predicatori di Roma, aveva loro inculcato il predicare puro, sodo, ed apostolico, potendosi ornare e, e nobilitare le Prediche con i pensieri, e con le scritture sacre, e massime, con gli essemi, ed istorie morali, che sono appunto quelle cose, che restano altamente impresse nell'animo nostro, anche dopo esser cessata la voce vivrà.

C. 51 Nel giorno poi della visitazione della Beata Vergine, domandommi s'egli fosse in obbligo di recitare l'offizio, mentr'era senza febbre, e rispostole per più ragioni di nò, ebbe a dirmi: o quanto diletto abbiamo noi sentito nel recitar con attenzione l'offizio divino! Questo è stato l'unico godimento, che prima di essere assunti al Pontificato, abbiamo con genio nostro sensibilmente sperimentato; poiché a confessare il vero, ne i salmi, e nell'Inni si leggono espressi li più belli, li più teneri, ed i più saggi sentimenti, anzi di note riflessioni, che si possono immaginare che dovremo poi giudicare delle lezioni, nelle quali vi è compilata quasi tutta l'Istoria ecclesiastica, e vi sono des

C. 52 descritte, e commentate le vite dei santi, con idea di mostrarci l'esempio, per giungere a godere con essi un bene, che non ha fine" Insomma con due parole saviamente concluse, dicendo, chi si tedia nel recitar l'offizio divino, è segno che o manca di intelligenza o di pietà. Mentre Sua Beatitudine passava questo tempo di quiete, non mancò in Roma, all'uso delle gran'Corti, chi si doleva di quella, che chiamavano troppo rigida solitudine di Nostro Signore, non volendo egli ammettere alcun Ministro, ne discorrere d'alcun affare. Ora io non potrò bastantemente ridire, quanto mi sorprendesse un giorno Sua Santità, sentendola immaginare quello, che favellava la Corte, e farsi così una

C. 53 savijssina apologia. Roma è una Città, diceva Sua Beatitudine, a cui un' Papa per longa nostra osservazione piace solo sei mesi; perché in questo spazio di tempo si dà moto quasi a tutte le ruote di questa machina ecclesiastica, e perciò le speranze restano a molti sodisfatte, a moltissimi tolte. Onde sappiamo benissimo (che lasciandoci Dio dopo dodici anni pur'anche sopra gl'omeri questo gran peso, benche lo supplichiamo incessantemente per comune, e proprio utile a togliercelo con la vita sollecitamente) il popolo si prenderà a censurare la nostra condotta, biasimando, che Noi, essendo già senza febbre, non resumiamo per anche le nostre fatiche.

C. 54 Ma a dire il vero (succeda ad altri come si voglia) a Noi per la fiacchezza del nostro temperamento e della nostra testa, non basta l'animo di operare nelle nostre infermità, e nelle nostre convalescenze alcuna cosa di buono; e sopra ciò abbiamo più volte fatto speciali riflessione, e crediamo, che sia difficile il potersi operare nettamente, all'orche uno è Infermo, o ancor fresco di febbre, essendo che i nostri spiriti, resi non solo impuri, e debboli, ma perturbati, non possono secondare con la dovuta rettitudine i moti dell'anima. È perciò rammentava fra gl'altri quel bellissimo caso, occorso in persona di Monsignore Torreggiani, Nepote del Cardinal Capponi,

C. 55 il quale febricitante in Ravenna senz'alcun sospetto di delirio, fu dal Cardinal Legato esortato a fare il suo testamento, che in vero riuscì pieno di pie e lodevoli disposizioni. Quando poi questo Prelato riavutosi dal male, sentì favellar del suo testamento, che cosa, ripigliò egli, parlate di testamento? Ma in fine, fattagli vedere distesa la sua ultima volontà, si pose a ridere, e giurò di non ricordarsi punto di quel fatto; protestando però, che alcune di quelle disposizioni erano di suo genio, altre di contrario. Quindi Sua Santità prudentemente deduceva, che l'operazioni dell'anima nostra, quando siamo infermi, o escono puramente per forzad'abiti fatti, e senza scelta, o vero sono

C. 56 come riflessioni, o per dir così, a guisa di un'eco di quelle voci, che dai circostanti ci vengono a suggerire. Supposto ciò, quanto è mai vero, discorreva in quel giorno la Santità Sua, che gl'Infermi sono incapaci d'oprar bene. Ora Noi, cochiudeva, ci sentiamo si debboli, e si lontani dal nostro naturale, che non potessimo intraprendere alcuna grande applicazione con probabilità di operar cosa a dovere. Bisogna dunque aver fatti buoni abiti nel corso della vita, per continuare gl'atti nell'Infermità, e nel morire. Sentimento, che, avendo già posto in esecuzione, fu poi cagione, che N.S. in tutto lo spazio di quest'ultima malattia non s'impiegasse in altro, che in atti

C. 57 divoti che spiravano Santità. Ma questo sentimento di non operar nell'Infermità nasceva nel Papa dall'ardente desiderio di oprar bene: e perciò era compassionevolissimo degl'Indisposti: e posso io testificare, quanta gelosia avesse egli della salute dei suoi

Ministri: poi che ammalatosi un giorno Monsignor Albanisuo Segretario de Brevi, et ora Gran Pastore della Chiesa, vero successore et imitatore d'Innocenzo XI, mi spedì subito a dirle, che lasciasse pure tutti i negozj, e che se avessi un'intera cura, per riassumer poi con ogni sicurezza le sue fatiche. Un simil passo mi fece fare con Monsignor Liberati all'ora suo Datario. Così pure mi comando parlare all'Eminentissimo

C. 58 Sig. Cardinal Altieri, affinché persuadesse il Sig. Cardinal Carpegna ad aversi buona cura, et abbandonare per poco i negozj mentre era attaccato dalla vertigine. Ed affinché niuno possa giudicare da tutto ciò, che io ho riferito di sopra, che la credenza di non potere operare nel male derivasse in Nostro Signore da un suo natural'lento, o, come alcuni malevoli dicevano, molto comodo, io non voglio, ne devo trascurare la narrativa di un fatto, che prova chiaramente, e convince il contrario, ciò è, che, quando si trattava di negozj chiari, e non ardui, i quali per altro differiti, potevano pregiudicare in qualche modo alla S. Chiesa, et al servizio d'Idio, all'ora

C. 59 non v'era indisposizione, che lo potesse trattenere dal discorso o dall'esecuzione del negozio. Il fatto fu, che nel fervore di questo male, essendo già passata la festa de SS. Pietro e Paolo; perché Sua Santità si avvedeva di non poter assistere per qualche tempo alla funzione di ricevere la cedola e, la China dal Signor Ambasciatore di Spagna pe'l solito tributo del Regno di Napoli, dubitò, col differirla di vantaggio, di pregiudicare alla S. Sede, e perciò fatti opportunamente chiamare a se i Ministri, volle in una sera, in cui appunto cadeva l'augumento della sua febbre, che Monsignor Cusani Protonotario Apostolico, si rogasse, e leggesse col intervento di molti

C. 60 testimoni una protesta legale, pazientando con pregiudizio (come poi mi disse) della sua testa, non solo nell'udire una lettura così lunga, ma molto più nel soffrire il caldo eccessivo, che alla stagione estiva, et all'ardor della febbre si aggiungeva della moltitudine della gente, affollata nel suo piccolissimo gabinetto. Tant'è, egli era così savio, e così santo, che in tempo di male, non voleva operare, quando dubitava di operar male; ma era altresì prontissimo alla fatica, qual ora stava sicuro in coscienza di operar' bene.

Ma io non vorrei perciò esser creduto scordevole del mio istituto, e che, entrando nell'altrui messe, pensi di trascurar la mia.

C. 61 Giungemmo dunque al Sabato, due di Luglio, in cui Nostro Signore si era alquanto ristorato nelle forze, onde la medesima mattina si fece far la barba non sollievo, e pranzò senza nausea. Ma intanto da me, ch'ero per quantopotevo diligentissimo esploratore degl'andamenti del male, si considerava, che due effetti sogliono cagionarsi in noi dagl'umori, pregni di Sali pungenti, et erosivi, ciò è un'ingrossamento ineguale de fluidi, et un pungimento, e poi anche una corrosione de i solidi; onde, mentre si vedeva nel

C. 62 piede di Nostro Signore la prima faccenda dei Sali (avendo ivi prodotto un sì grande, e mostruoso tumore) io dubitai eziandio del secondo che vale a dire della corrosione: tanto più, che la mole del piede eccedeva il solito intumidirsi delle podagre, et erano precedute le risipole segni di maggior acredine; mali per verità, che non sogliono incontrarsi ne semplici podagrosi. Quindi, toccando io un principio di mollezza sopra il primo internodio del Pollice del Piede offeso, La quale verso la sera appariva assai lustra, e come ridotta ad una idatide, o vogliam dire vessica di siero, esposi immantinente alla Santità Sua la necessità, che vi conoscevo di sopra chiamare un chirurgo, il quale osservasse e provvedesse al bisogno; mentre mi pareva, che, aspettando il giorno seguente, si sarebbe dilatato di vantaggio il tumore, e forse aperto

C. 63 spontaneamente. Ma Nostro Signore, cui erano in orrore i tagli, e le piaghe, rispose non voler per quel giorno innovata cosa alcuna tantochè, venuta la Domenica terzo giorno di Luglio, ritrovai dilatato il tumore, ma però nella sola cuticola del suddetto internodio alla larghezza di tre trasversali per tutto il metatarso, ciò è quella parte del piede, che si stende dal collo sino alle dita, in guisa, come se la medesima fosse stata gagliardamente scottata. Alle 12 ore ne traspariva un siero gialletto, che poi, verso le 15 si era trasmutato in bianchissimo a somiglianza del latte. Rinovai l'istanza pe'l chirurgo, e mostrai alla Santità Sua il grave pericolo di marcimento, e di

C. 64 corruzione se si fosse tardato ad aver esito a quell'umore, ed insieme ad avvertire lo stato della parte soggetta. A ciò rispose il Papa fate chiamare per le 20 ore Ippolito Magnani, il che esegui, comunicando allo stesso lo stato delle cose. Venuti all'eccesso, trovammo già rotto il tumore nel suo principio, ciò è sopra l'intermedio, avendo dato fuori una quantità di linfa, come gesso liquido, di cui traspariva ancora tutta ripiena la gran' vesica del metatarso.

Era fra noi indubitato che la suddetta materia di consistenza tanto grossa, non si fosse aperta la strada dal di sotto della cute verso la cuticola per via di sola

C. 65 trascolazione, ma per qualche cunicolo; tanto che restava meramente in dubbio il sito del forame, aperto nella cute che per quanto studio si adoperasse per rinvenirlo, fu tutto vano: onde sentendosi fluttuare gran copia d'umore intorno all'accennato internodio, si stimò bene di far ritornare la sera medesima il chirurgo per considerare, e determinare, se fosse stata necessaria l'apertura artificiale, la quale per tema della corruttela, e putrefazione della parte, fu eseguita ad un'ora di notte con un colpo di lancetta, e se ne vidde uscire materia mista a pezzetti di gesso, o calce liquida e di marcia al peso di un'oncia, e mezza, vietandosi intanto il maggior'

C. 66 esito con Ippocrate ne confestim fieret. Si tollerò dal Papa il taglio non solo con indicibile costanza d'animo, senza ne pure un picciol sfogo di voce, che suole spremersi dal dolore, anche per le fauci de più generosi; ma inoltre l'evacuazione con le forze del corpo. Parve bene di fuggir gl'ogliosi, e perciò s'applicò alla parte incisa una picciola tasta col digestivo fatto di solo Ierebinto lavato, e rosso di uovo. Passò la notte della Domenica assai dolorosa a cagione di un altro tumore che si andava suppurando nel metatarso; ciò che per altro facilmente accade nei piedi, La figura, ed il sito de quali non favoriscono punto

C. 67 la raccolta degli umori in una parte sola, ma l'obbligano per diversi centri di gravità, che incontrano a cumularsi in più luoghi. Scoperto dunque il piede alle 12 ore del Lunedì 4 Luglio, e curata la ferita che gettò quantità di siero, misto con alcuni pezzetti di gesso, e poca marcia, si osservò vicino al taglio (detratta la cuticola per altro staccata) il forame stato occulto sin'a quell'ora, et aperto già dall'erosivo della materia nella cute, pe'l quale aveva trovato l'esito ne i doi giorni antecedenti l'umore indicato. Non terminarono perciò qui le novità di questo giorno; poichè nel metatarso si notò una grandissima mollezza, che

C. 68 premuta eccitava dolore, e manifestava una già matura suppurazione, alla quale dovemmo dare il suo esito con nuovo taglio in quella medesima mattina, a se ne vidde con impeto uscire una materia, simile a quella dell'altro tumore, ma in maggiore quantità, e con più mischianza di marcia. In questa seconda operazione si

avvertì con nostro sommo dispiacimento, che il polso avea fatta qualche perdita, restando picciolo, ed ineguale; fù pertanto procurato di risarcirlo con i brodi, mà non riuscì a bastanza; mentre, mel medicarsi di nuovo la sera, si reiterò il discapito, tutto che si tenesse in freno l'abbondanza delle marcie, che per altro, trattenuta intieramente,

C. 69 minacciavano una celere corruzione. Ed invero fummo in grandissimo pericolo d'incontrare la gangrena; giche gli umori, concorsi in tanta mole nella gamba, e nel piede, avevano pochissimo movimento, e la loro parte più spiritosa, e che poteva servire di balzamo, se ne scorreva abbondantemente per i forami del piede. Una più che ordinaria quiete in tutto il corpo di Sua Santità, il respiro un poco alto, et il polso bassissimo con le carni fredde a guisa di un Cadavero, anzi con color paonazzo, che variegava il tumore, mi fecero conoscere che quella non era vera quiete, mà bensì un estrema languidezza de i

C. 70 moti vitali et animali. Pertanto fù sollecitamente procurato di ristorare la mancanza dello spirito con volatili appropriati. Non posso però in questo luogo dissimulare, che i mezzi fisici per ottenere il mio fine, mi tenevano oltremodo agitato l'animo, perché essi potevano a mio credere portare qualche accrescimento alla radice primitiva del male, la quale, essendo un'acre esalato, ed erosivo con porzioni di zolfo, dubitavo grandemente, che i rimedi volatili, mentre introducevano ne fluidi del corpo di Sua Santità moto e vigore, potessero con la stessa loro forza sprigionare da visceri, ed influidire nella massa medesima del sangue

C. 71 una maggiore copia de sali erosivi, senza però potersi quelli dulcorare, et invaginare a bastanza per la povertà dello spirito oleoso, e balsamico. Ma perché quando sono imminenti due mali, meglio è provvedere al più grave, che perdersi con ambidue; quindi, vedendo io, che il difetto dello spirito, e del sal volatile nel sangue di Nostro Signore monacciava a giornate la morte, e per altro con l'indicata acredine si poteva ancor vivere molto tempo, significai la mia intenzione agl'altri Signori Medici, e fummo unitamente di parere, che immantinente si desse il sal volatile di CC che dileguò quel contumacissimo freddo de membri; e poi si preparasse un

C. 72 brodo, circolato di vipera con radiche di China, e di scorza nera, ad ogetto di richiamare l'orina, che, scarseggiando nella solita sua quantità, andava a portarsi al piede per augumento del male, a cui si giudicò espediente applicar subito un'impiastrato di farine impastato con liscia, fatta di cenere di ginepro, di legno santo, e di sarmenti, a la bollitura in oltre di scordio.

Dall'uno, e dall'altro rimedio si riconobbe in quattro giorni un profitto notabilissimo; poiché a poco a poco, rinvigorito, e rifermentato il sangue, anzi, eccitata abbondantemente l'orina, le potenze vitali, et animali ricuperarono la loro forza, ed i membri tumidi

C. 73 migliorati nel colore, e diminuiti nella mole per la proporzionata evacuazione di materie lodevoli dalle ferite, si resero oggetto di qualche nostra speranza quando prima erano solo motivo de nostri timori.

Qui non stimo bene di tacere, che nell'aurora del mercoledì 6 Luglio, giorno dell'ottava dei Santissimi Apostoli Pietro e Paolo, Sua Santità volle prendere il Santissimo Sacramento dell'Eucarestia per sua divozione; ciò che prima non puotè eseguire a cagione della sete intensissima, che le avea vietato il passare una mezza notte senza inghiottire qualche goccia di liquido: e benche avesse potuto dispensarsi dal rigoroso

C. 74 digiuno, era nulladimano la su Pietà di tempra così tenera, che non ammetteva per sé dispensa neruna: onde gravissimo fù il patimento di quella notte, giacchè riuscì una delle più calde dell'estate, che correva. Seguì poi tutte le feste, che s'incontrarono sino alla sua morte, a reiterare la medesima divozione con sentimenti invero pietosissimi ed esemplari. Intanto con lo spurgo continuo per le due ferite del piede, si era molto diminuita la gran' mole della gamba, scogendosi liberamente la figura dell'osso della tibia, il quale restava prima ricoperto, e sepolto dall'edema risipelatoso. Ma perché dietro l'uno, e l'altro malleolo

C. 75 del medesimo piede si era veduto, che sino dalle prime suppurazioni raccoglievasi e maturavasi gran copia di umore, fù stimato bene all'ora di non aprir nuove ferite per non indebolire maggiormente, e non ridurre così Sua Santità ad un sollecito pericolo di vita; perciò s'era procurata la risoluzione, ò ingessamento di quella materia, con applicarvi continuamente gli impiastri di farina, fatti col vino. Ciò non ostante la raccolta dell'umore dietro il malleolo esterno, fù in tanta abbondanza, e d'indole così erosiva, che già già stava per rompere da se stessa la cute, quando eccitando inoltre dolori fierissimi verso il calcagno, e la corda magna, si giudicò espediente

C. 76 di dargli l'esito affinché non cagionasse l'infiammazione, o convulsione della stessa corda, che per molte sperienze è stata osservata mortalissima. Si aprì dunque questo terzo ascesso il dì 11 Luglio, e ne scatorì abbondantemente ua materia marciosa con pezzetti di gesso al peso di oncie quattro, tenutosi in freno l'impeto del Chirurgo a fine di non incontrare l'indebolimento cagionato dall'altro taglio: ed a questo effetto si diede subito da ristorare la Santità Sua, nel cui polso non fù sentita mutazione neruna. Erasi sucittrato in questi giorni un grandissimo sussurro per la Città, e molto più nella nostra Corte, parladosi alla

C. 77 ventura, come suol dirsi, del male del Papa. Molti si speranzavano per i casi creduti simili, e terminati felicemente in Roma, et in spezie pochi mesi prima in persona del Signor Abbate de Benedetti ottuagenario. Quindi sgridavano, che il modo di ricevere di Sua Santità nel cibarsi era troppo pieno. Altri poi temevano a momenti in Nostro Signore la morte, perché pareva loro impossibile, che un vecchio di quell'età, e con ventisei giorni di malattia, così grave, potesse sopravvivere ancor di vantaggio. E perciò tumultuavano, dicendo, che l'era necessario un vitto più pieno, da cui potessero esser' sostenute le forze languide, e cadenti. Una delle maggiori pene, che soffrono i Medici

C. 78 nella cura de i Santissimi Grandi, è il sentirsi consigliare, anzi tall'ora censurare da diversi con argomenti spesso contrari e forse senza ne pur vedere l'Infermo, ed avere l'intera notizia del fatto. A questo proposito stimo bene di narrar qui il senso di un paragrafo di lettera, comunicatami da un Religioso di somma prudenza, a cui scrisse per zelo della salute di Nostro Signore Principe d'Italia. Il motivo era questo, che il suo Medico soggetto di molta fama, avendo udite le relazioni del modo di cibarsi di Sua Santità, stimava il vitto troppo largo, et atto a nodrire il male non meno, che l'Infermo. Or, perche non restasse impressa nell'animo di un si gran Principe una cosa, tanto

C. 79 lontana dal vero, riputai conveniente di rispondere al detto Padre in questa guisa: che io mi trovo in obbligo di pregare Sua Reverenda a testimoniare a chi fosse necessario la purà verità; ella, dicevo, avrà udito quindici giorni sono chi asseriva, che Sua Santità si nodriva troppo parcamente; ma io, che non mi dovevo prefiggere nell'operare altra mira,

che quella di ben servire il mio Sovrano, lasciavo che la Corte parlasse a suo modo, praticando intanto quel metodo, che solo era indicato dal male; e perche dopo l'apertura dell'aposteme, fu sì copioso l'esito de' sughi nutrizi, e delle linfe in forma di purulenze, e di gesso liquido, che, scorgendosi mancare notabilmente

C. 80 le forze fù d'uopo accrescere il vitto con brodi più vigorosi, e con più sode minestre; anzi cessata la febbre, mentre si faceva oggi di maggior discapito di parti solide della massa de' fluidi, parve bene dopo li venticinque giorni, sallire all'uso di qualche carne sottile. E benchè col motivo di eccitar l'appetito in Nostro Signore si portassero in tavola diverse vivande non perciò tutte si praticavano, mangiando egli appena due onces di animella, ovvero altrettanto di piccantiglio di pollastro, o di petto di starnotto: sicche ora che siamo nel 28 del male col 3° accesso aperto, e che ha purgato abbondantemente, e tuttavia digerisce, io avevo più tosto diminuito la sostanza de' brodi,

C. 81 ritornando alla pura vitella e pollastra che accresciuta la quantità delle vivende. Aggiunsi, che in ciò mi persuadevo, che il famosissimo Signor Dottore N.N. avrebbe fatto giustizia alla causa, ciò è, che trattandosi di mal cronico, e con escrezioni giornali di materie marciose, fosse necessario nell'uso de' cibi passeggiare una strada di mezzo, inclinante anzi al più, che al meno; come avvertì Ippocrate, acciocchè, dandosi poco, non penuriassero di volatile i sughi, e con essi le forze, e, dandosene molto, non si moltiplicassero, ò aumentassero le già dette suppurazioni. Nel resto, conchiusi, che la pregavo a pubblicare pure nella Corte Romana tutto quello che avevo scritto,

C. 82 mercecchè ero certissimo, ch'egli mi avrebbe fatto una concludentissima apologia. (.....)*

C. 207 con una spezie di sonno, che suol dare Dio a suoi diletti per morte, si compose all'agonia, sicche, abbattuto da una picciola sincope alle 17 ore, e poi replicatamente da molte, restituì alle 21 ore e $\frac{3}{4}$ del Venerdì 12 Agosto la sua grand'anima al Redentore.

Assisterono a questo transito l'Eminentissimo Sigor Cardinale Colloredo, li Reverendissimi Pardi Maestro del Sacro Palazzo, Generali sudditi, Padri Penitenzieri di San Pietro, e la maggior parte della famiglia segreta, i quali tutti, siccome all'ora giungevano la gran perdita, che faceva il Mondo Cristiano, così potranno in avvenire testimoniare ad'ogn'uno, che morì Innocenzo XI, vero Erede della dignità

C. 208 del Zelo, e della carità di San Pietro, essemplio redivivo dei primi, e più santi secoli, stupore dei nostri, e documento dei futuri.

La mattina del sabato fù riconosciuto ed aperto il Cadavero di Sua Santità, l'osservazione del quale, distese frettolosamente in un foglio, feci immediatamente passare alle mani del Signore Principe Don Livio, acciò Sua Eccellenza prendesse qualche motivo di consolazione nel vedere, che il Gran Pontefice suo Zio non senza prodigio era giunto a quell'età con due pietre sì grandi ne Reni, le quali saranno nelle memorie de' Medici un rarissimo essemplio.

C. 209 **Relazione dell'apertura del cadavero di Nostro Signore Papa Innocenzo XI.**

Riconosciuto il Cadavero della Santità Sua, et aperto dal Signor Ipolito Magnani coll'intervento de' Signori Medici della cura, e molt'altri Professori, fù osservato assai dimagrito senz'alcun lividore, ma con una maravigliosa flessibilità di tutti gl'articoli.

Nel taglio de' comuni integumenti appena si notò un vestigio di adipe; anzi i muscoli del ventre inferiore comparvero a guisa di gracilissime membrane, con tenuissime fila di fibre carnose. Aperto l'Addome, si vidde in esso la rete

C. 210 molto contratta verso lo stomaco, e perciò alquanto ingrossata. Il Ventricolo più tosto grande, che picciolo, dentro il quale non fù trovata cosa alcuna, ma solo la di Lui interna superficie verso la parte posteriore, apparve lieggermente infiammata.

Gl'intestini mostrarono un buon colore, e figura naturalissima, allacciati al loro Mesenterio, che era sparso di vene tumidette.

Il fegato giaceva nel proprio sito un poco ingrandito, ma di colore, e sostanza naturalissimo, solo nella di Lui vesica si riscontrò una bile viscosa, che si era col lungo andare addensata in venti calcoletti, due de quali erono

C. 211 di figure irregolare, ma grandi a guisa di nocchie, gl'altri poi piccioli, et appena come lenticchie di colore oscuro.

La milza, ed il Pancreate lodevolissimi, e somiglianti con istupore a qualsivoglia di sanissimo giovane.

Ne Reni bensì fù aperto un Teatro di meraviglie; poiche tagliate le membrane di nome solo adipose (ment'erono affatto prive di grasso) in ambi si viddero diversi tumori, de quali altri erono molli, altri duri, quelli si riconobbero per Datidi, o Vesciche, piene di siero simile all'orina; Questi poi, tagliati, scoprirono la cagione degl'antichi vizi de Reni, ciò è

C. 212 due pietre di tal grandezza, e si rara figura, che, come portentose, sarà più agevole descriversi dal Pittore, che dipingersi dall'Istorico; quella del destro era di peso d'oncie sei, e l'altra del sinistro d'oncie nove; ambedue però occupavano internamente tutta la sostanza de Reni, di cui non c'era altra parte, che la sola corticale glandolosa, vaginante le pietre suddette, che nella loro estremità finivano in molte pietruccie di figure differenti, a proporzione, cred'io, de siti, e dell'angustie, nelle quali si erono possute formare, essendosi alle ammassate probabilmete delle cavità de tuboli

C. 213 laterali et inferiori senza che poi vi fosse più la sostanza de tuboli corrosa adagio adago dall'asprezza, e grossezza de calcoli.

Da questa rara, et oltremodo bella osservazione si può dedurre che la parte necessaria alla separazione dell'orina è solamente la pura corteccia glandulare de Reni, la quale nel nostro caso restò intatta, et illesa dall'universale devastamento delle altre parti di quell'organo. Fu bella, e piena di stupore l'osservazione d'alcune aperture, o vogliam dire canaletti, scavati giù giù per le menzionate pietre, i quali erono strada all'orina, segregata dalle glandole,

C. 214 per scolare gli ureteri, e col resto delle parti urinarie, vescica e suo collo, furono vedute sanissime con poco liquore orinoso, e senza Pietra. Dal ventre intimo fatto passaggio a quel di mezzo, comparvero il diaframma, e mediastino senz'alcuna offesa. Il pericardio col suo solito siero, ed il cuore di mole grandetto flaccido però nella sostanza, e con un polipo, che dal destro ventricolo s'insinuava nell'arteria polmonica.

La superficie anteriore de i polmoni era in ambi i lati uniforme e cinerizia, e macchiata di color violaceo; la posteriore era rosseggiante. Il lato destro restava più colorito, et aderente

C. 215 alle coste, e con l'estremità di un lobo di diaframma, quindi nasceva la difficoltà di

giacere nel lato sinistro, e la minor molestia nel destro, sperimentata della Santità Sua i quest'ultimo male, e della quale si è bastantemente favellato nel Giornale. La sostanza poi del medesimo polmone, tagliata ne i siti infiammati, diede fuori un siero spumoso e candicante.

In ultimo, segato il cranio, per altro duro e bianchissimo, appena fu ferita la dura madre, che se ne vidde grondare un siero gialletto che aveva incrostato di lentore la pia madre specialmente nella parte posteriore.

C. 216 Nel resto tanto il cerebro che il cerebello furono riconosciuti in ambe le loro sostanze sanissimi, solo nel plesso de vasi, detto rete mirabile, stava incastrato un'ossetto a somiglianza d'una unghia umana, da un de lati gibboso, e dall'altro cavo.

Questo, è tutto ciò, che fu veduto, e cosiderato di maggior importanza nel Cadavero di questo Santo Pontefice, benche tutto non fosse stimato esistente dal bel principio del male; sapendosi da Petriti, che nell'ultimo stato di nostra vita, e massime in quei, che soggiacciono ad una longa agonia, molte offese nelle parti interne si cagionavano da stagnamenti,

c. 217 e corruttela de liquidi, e da stiramenti, ostruizioni, e putredine de solidi: fu bensì creduta cosa meravigliosa, che con pietre di quella mole ne Reni la Santità Sua giungesse ad'un etrema vecchiaia. Dio, che la volle ne maggiori bisogni della Santa Chiesa per suo Vicario in terra, potè anche somministrarle il modo particolare per sopravvivere lungamente con un malore sì grave.

C. 218 Relazione

C. 219 “Relazione Degli ultimi quattro giorni, e particolarmente dell’Agonia di questo Santo Pontefice. Uscita dalla Segretaria dell’Eminentissimo Colloredi Penitenziario Maggiore”.

C. 220 carta bianca

C. 221 A chi legge

Mentre io stavo terminando questo Giornale, mi capita alle mani una nuova e distinta relazione di tutti gl'avvenimenti, tanto de moti naturali nell'Agonia, quanto degl'aiuti soprannaturali nell'esibizione de Sacramenti, e della raccomandazione dell'anima, accaduti negl'ultimi quattro giorni dell'Infermità di questo Santo Pontefice, la qual'relazione, essendo uscita dalla Segretaria dell'Eminentissimo Signor Cardinale Colloredo Penitenziario maggiore, spero, che potrà sodisfare alle altrui, come hà sodisfatto intieramente

C. 222 alle mie brame; molto più che contiene diverse cose, dette quali io non hò potuto fare alcuna menzione; perche accaderono in tempo, in cui non mi trovavo nella Camera di Nostro Signore, e perciò si è stimato bene d'inserirla al presente Giornale.

C. 223 Relazione

Siccome la lunga e penosa infermità di Nostro Signore Innocenzo XI, quasi un fertilissimo campo di meriti e di virtù singolari molti havranno potuto raccorre abbondante messe di fatti, in tutto lodevoli, e degni di un sì glorioso Pontefice: così ora a chi è pregato di scrivere, basterà di stringere, ad immitazione di quesì Poveri dell'Antico Testamento, un fascietto solo di spighe di doti mature, e di azioni sacerdotali, et insigni osservate negl'ultimi quattro giorni, della Vita veramente Apostolica di questo meritissimo Vicario di

C. 224 Christo alle quali il mio Eminentissimo Padrone hebbe la sorte di essere quasi sempre testimonio di vista.

Principiando dunque dalla sera di lunedì 8 agosto, aveva già conosciuto Monsignor Lancisi Medico secreto di Nostro Signore, essere sopragionta dopo un sì lungo, e gran male una nuova febbre con qualche inclinazione al sopore, onde stimò opportuno di far'avvisata del pericolo della vita, in cui era la Santità Sua, che ricevè la nuova con una imperturbabile costanza, ed indifferenza quasi che internamente cantasse "Letatus sum in his, que dicta sunt mihi in Domum Domini ibimus"¹⁷: e perciò, fattosi chiamare il Padre Ludovico

C. 225 Ludovico Marracci suo Confessore, fece seco la sua Confessione, con segni di estrema pietà, et impaziente della dimora verso le 4 hore si munì con Santissimo Viatico, che le infuse nello spirito una forza et una tranquillità che occultò gli Astanti l'abbattimento, in cui giaceva il suo Corpo. La mattina del martedì, avvistatone per tempo il Signor Cardinal Colloredi Sommo Penitenziario, si porrò subito a Palazzo, e giunto in Anticamera, gode di sentire qualche picciolo miglioramento, succeduto nel seguito della notte preceduta, e tanto più le fu cara questa nuova, quanto, che Sua Santità le fece dire, che per

C. 226 all'ora non occorre altro; ma che in questo mentre pregasse Dio a volerle concedere una buona morte, significando apertamente di sospirare quel transito, che la poteva far' passare al possesso di una vita che non ha fine. Intanto per insinuazione del Signor Cardinal Cybo, si stabilì di far chiamare li Padri Generali della Compagnia di Gesù, e De Carmelitani Scalzi. Accioche potessero assistere opportunamente a Sua Santità. Ma mentre partiva il Signor Cardinal Penitenziario s'incontrò col padre generale de Gesuiti, che già spontaneamente veniva a passare

C. 227 quest'ufficio di carità. Sua Eminenza, ritornando il dopo pranzo per motivo di debito, condusse seco l'altro Padre Generale de Scalzi, e fattosi da Monsignore Mugiaschi nuovamente sapere a Nostro Signore la Sua venuta; Sua santità rispose, che compatisse, non potendo ne parlare, ne udire senza una gran molestia: insistendo però, che l'impetrasse da Dio una santa morte. Da ciò si conferma chiaramente la pace dell'animo, e la fede fermissima di questo Religiosissimo Pontefice: mentre con le proprie, e con l'altrui orazioni, morto al Mondo, e vivo solamente in Dio, desiderava una morte ma santa: e la poteva fondatamente

C. 228 sperare poichè vero Martire di amore verso il Salvatore giaceva ferito e quasi inchiodato in una Croce con le numerose sue piaghe sul letto. Mercordì mattina, dedicato a sa. Lorenzo martire, si sparse una voce di miglioramento, che durando sino alla sera, eccitò qualche consolazione nella Corte del Papa, ma col sopraggiungere delle 3 hore della notte seguente la febbre, le tolse ogni speranza: e perciò Monsignor Sagrista giudicò bene di munire Nostro Signore co' l'Oglio Santo, alla qual funzione intervennero li Padri Mastro del Sacro Palazzo, e confessore, La Camera Segreta, et altri Domestici.

C. 229 Nostro Signore intanto, ricevendo con ugal Pietà e consolazione di animo quast'estrem Sacramento, ne fù notabilmente invigorito e fece conoscere verificato in se

P. Ricca - "Trascrizione del Manoscritto Lancisiano 149. "Il Giornale dell'ultima infermità di Sua Maestà Innocenzo XI"

¹⁷ La carta 224 riporta sul margine sinistro del testo, l'annotazione: "*Psalm: 121*", verosimilmente riferendosi al salmo 121 dell'Antico Testamento.

stesso il gran sentimento di San Giacomo¹⁸ “allevians a Domino” ovvero come meglio sona il testo greco “Erectus spei sacramenti viribus”; mentre potè concedere con estrema tenerezza la santa Benedizione a tutta la Famiglia. Giovedì mattina, avvisata Sua Eminenza dello stato nuovamente pericoloso del Papa se ne tornò con l’obligato suo zelo sollecitamente a Palazzo: e perché Nostro Signore poco tempo avanti haveva domandati tutti gl’altri aiuti della Pietà

C. 230 e della fede christiana, e particolarmente la Benedizione del Santissimo Rosario con la certezza, che quantunque questi devoti sussidij non sieno operativi, sono però imperativi con Dio, si compiace di ammettere il nostro Signor Cardinale, il quale genuflesso supplicò Sua Santità, in caso di havere a passare a miglior vita, della sua santa , et Apostolica Benedizione, chiedendola anche a nome di tutto il Sacro collegio” ve la concediamo, volentieri, rispose il Santo Padre, e per voi e per tutti i Cardinali, ai quali farete sapere da parte nostra, che noi amavamo di vederli tutti: ma le dissicoltà che ci continua di parlare

C. 231 ci ha impedito di farlo: gli avvisarete ancora, che premino nell’elezione di un buon successore, e che non habbino ad altro riguardo, che al servizio di Dio, e della sua Chiesa, e riflettino in fine, che tutte le cose mancano. O Testamento sacro e degno invero di un Vicario di Christo, col quale studiò unitamente di provvedere a i doveri di Dio, regnante in Cielo et alla conservazione della sua Chiesa, edificata in terra. Volle poi, che Sua Eminenza esercitasse seco la carica di Sommo Penitenziario, col riconciliarlo, accompagnando Sua beatitudine quell’atto, con sentimenti fervidissimi di dolore e di speranza. Passò dopo a dirgli

C. 232 “Noi lasciamola Camera in tal stato che, se il nostro Successore vorrà, potrà sgravare i Popoli” e prendendo Sua minenza un giusto motivo supplicò Sua Santità, acciò volesse fare da sé stessa un così gran beneficio, e non esporlo all’arbitrio di chi fosse per succedere. Ma Nostro Signore rispose” questo non essere negozio da poter si fare in quello stato. E benchè le soggiungesse il Signor Cardinale che bastava per sbrigar subito questo affare, che Sua Santità si degnasse di ammettere per un momento monsignor Tesoriere, dal quale era già stata digerita molto bene tutta la materia: nulladimeno non volle il

C. 233 Papa determinar cosa alcuna rispondendo “Queste non sono risoluzioni da farsi così in fretta: le potrà fare il nostro Successore”. In questa guisa si mostrò Padre amantissimo de suoi sudditi, havendo invigilato all’economia della Chiesa: fece conoscere havere una mente sempre più ferma e più savia, schivando nell’estrema gravezza del suo male una risoluzione, che per farlo senz’alcun pentimento, richiedeva molte attente riflesioni, e calcoli replicati, et infine si confermò un Pontefice Evangelico, rinunciando con etrema humiltà a quell’applauso, che le poteva originare da una deliberazione del popolo tanto benefica.

C. 234 sua Eminenza in esecuzione dei commandamenti di Nostro Signore, diede a suo tempo un esatto conto alli Signori Cardinali Cibo e barberino, Capi d’Ordine delle benigne

¹⁸ La carta 253 riporta sul margine sinistro del testo, l’annotazione “*Epist: Cap. 6*” verosimilmente riferendosi alla lettera di Giacomo del Nuovo Testamento.

disposizioni, che haveva Sua Santità verso lo stato Ecclesiastico; affinché si compiacesse di parteciparle al Sacro Collegio, sperando che il Successore non haverebbe mancato di eseguire le paternamente del defunto Pontefice. L'istessa parte stimò bene di fare ancora con monsignor Tesoriere, a continuando il racconto dell'assistenza, prestata dal Signor Cardinal Penitenziario a Sua Santità, appena egli licenziato dal Papa, era andato

C. 235 a celebrare la Santa Messa nella Chiesa di S. Andrea a monte Cavallo, che terminata, fù dal presbitero Alemanni avvisato, che Nostro Signore per l'ingresso della nuova accessione stava quasi percolando, onde incontratosi col Cardinal S. Susanna, se ne salirono sollecitamente in Anticamera, e sentendo che all'ora Sua Beatitudine haveva qualche riposo, il mio Signor Cardinale prese partito di ritirarsi in una stanza laterale per poter essere prontissimamente ad ogni nuovo bisogno: come in effetto seguì poichè sopraggiunta a Nostro Signore una spezie di accidente, Sua Eminenza accorse subito, e munito con la sacra stola, le fece la solenne raccomandazione dell'Anima.

C. 236 Anima in quella medesima forma, che fù praticata con la Sua maestà d'Innocenzo X dal Signor Cardinal Ludovisi, all'ora Penitenziario Maggiore, e nel secolo passato haveva fatto con quella di Pio IV il glorioso S. Carlo Borromeo, che pure sosteneva con tanta pità la medesima carica che questa funzione intervennero oltre i Domestici, il Padre Generale della Compagnia di Giesù, il Padre Commissario Generale de ministri Osservanti, et alcun'altri Religiosi. Nel tempo, che si recitavano le sante preci, procurava Nostro Signore di andar rispondendo; ma l'affanno se lo interrompeva; così seguiva almeno con lo spirito

C. 237 le voci della Chiesa, e tutto attento sospirava il gran dono della perseveranza, bagliando in quello stato divotamente più volte l'immagine del Crocifisso, ne i di cui meriti infiniti mostrava di confidare interamente, dando con gl'occhi e con le mani varij segni della sua interna contrizione. Ricevè poi un gran conforto in udire l'esempio della sofferenza del beato Pio V, e fu sentito replicare il detto di S. Fulgenzio "auge dolorem, sed auge patientiam". Proferiva ancora frequentemente alcune parole, le quali a distanza non si potevano intendere: ma accostatosi più da vicino Monsignor Porta, sentì

C. 238 che ripateva fra se quel versetto del salmo "quoniam tu Domine singulariter in spe constituisti me" O beato e felice Pontefice, che confidava in Dio con una fiducia, che non si può riuscir vana a che spera con viva fede! "O spes, que vana esse nequit" esclama S. Paolino, "qua speratur in Christo, que confertur a Christo!" Ne terminarono qu'egli esercizi di pietà, fatti in quella mattina; poichè Sua Eminenza rammentando a Nostro Signore, che s. Agostino prima di morire si fece leggere i Salmi penitenziali, giudicando, che verun'anima benchè consapevole di esser libera

C. 239 dal peccato, doveva passare da questa all'altra vita senza la penitenza perciò a sua imitazione furono recitati i suddetti salmi alternativamente da molti Religiosi; e perche Sua Santità mostrava una divozione, et affetto particolarissimo verso la passione di Giesù Christo, udì con estrema tenerezza legger quella descritta da S. Pio: come pure con altrettanto giubilo sentì ricordarsi le Lodi, e la confidenza della Bettaissima Vergine. Con questi trattenimenti spirituali la Santità Sua fu continuamente eccitata, invigorita, e ricreata per conservarle quella fervida confidenza, ch'egli haveva nel Signore.

C. 240 Questo S. Padre in mezzo a tanti affanni, e con lo spirito tant'appresso, diede un grand'esempio di una vera humiltà, nel domandare due volte perdono alla sua Famiglia e nel ringraziarla ancora, perquanto poteva esprimere, della pia servitù, che le prestava,

eccitando con sì rara, e sì tenera azione tutti i circostanti alle lacrime. Le fù dopo suggerita la grand'allegrezza di S. Teresa di morire figlia della Chiesa e Nostro Signore con un nuovo atto di humiltà rispose "bisognerebbe avere il suo spirito" Era stato avvistato il Signor cardinale dal Canonico Quadri familiare

C. 241 del Papa, di haverli detto Sua Santità in altri tempi che, quando stava vicino al morire, bramerebbe le si fosse replicata l'assoluzione, perciò Sua Eminenza disse a Nostro Signore, che riuscendole tanto grave il parlare, gli stringesse la mano in contrasegno di quel pentimento, che haveva nel cuore; così corrispondendo sua Santità prontamente il Signor cardinale le diede l'assoluzione: ma perché Nostro Signore s'avvide, che nel riceverla haveva tenuto in capo il berrettino, se lo cavò da se medesima, e o fosse una spezie di compunzione dell'irreverenza, che dubito di haver commessa, o una brama di estrinsecare, ancorche moribondo

C. 242 i maggiori segni, che poteva di rispetto a questo sacramento, volle che se le reiterasse l'assoluzione. Fece poi, come è costume dei Romani Pontefici, la professione della Fede con tal pietà, che nel leggere Sua Eminenza la formula, egli teneva continuamente la mano sopra il foglio, e bagiava intanto teneramente con le sue lacrime l'Image del Crocefisso al quale in soddisfazione delle proprie colpe, accettava di offerire tutte le pene, che era per incontrare nell'avvicinarsi alla morte, e tutte quelle insieme, che le conveniva patire nel Purgatorio.

C. 243 La notte seguente al Giovedì Sua Santità fù assistita dal Padre Maetsro del Sacro Palazzo, che lo tratteneva con varie riflessioni christiane, ereplicati atti di more verso Dio, vivo moribondo, e glorioso: e la mattina del Venerdì ricevè divotamente la sospirata benedizione del Santissimo Rosario che, racchiudendo tutti i isterij della nostra Redenzione, le avvalorerò la viva speranza, che nodriva nel Cuore. Ritornato intanto la mattina il Signor Cardinale fù ricevuto con un espressione di carità, dicendole, che non si prendesse tant'incomodi: et egli dopo haverla animata alla confidenza,

C. 244 et alla costanza, le diede di nuovo con i precedenti atti di dolore l'assoluzione. Intorno alle 16 hore parve che si avanzasse la vera agonia, mentre fù grandissimo l'affanno, che incominciò, e continuò ad angustiare Nostro Signore sicche avendo già perduta la parola, venne assistito a vicenda da sopradetti Religiosi, dal Padre Generale di San Domenico, et altri insieme con i Padri penitenzieri di S. Pietro, i quali con varie, et effiaci preghiere attendevano ad iplorare da Dio un transito felice at venerabile moribondo, suggerendole opportunamente sentimenti pij, e divoti

C. 245 per eccitare in Lui gl'atti di quelle Apostoliche Virtù, delle quali già possedeva gl'habiti nell'animo suo. Tra gl'esercizi di Pietà fù il recitarsi due volte dal padre Generale di S. Domenico la terza parte del Rosario a cui rispondeva il buon numero de religiosi, e de Sacerdoti, e de Secolari, che venivano a vedere, et a piangere la perdita irreparabile del loro dignissimo Pastore: onde quella Camera comigliava ad un coro di paradiso, lodandosi in essa sempre il Redentore; e si poteva dire all'caso nostro ciò, che la morte dell'Serafico d'Assisi scrisse S. Bonaventura " Astantes autem sic diem

C. 246 illum, in quo Almus Christi Confessor decessit, divinis Laudibus dedicarunt, ut non morientis exequie sed Angelorum excubie viderentur" Vi entrarono ancora molti Signori Cardinali, che accrescerono con la Loro pietà quella de Religiosi; e perche dopo le 17 ore Nostro Signore fu sorpreso da diversi accidenti, sino al numero di otto o nove; perciò il Padre Rettore della Penitenziaria le rinnovò l'assoluzione, econ le possibili espressioni di

varij tenerissimi affetti verso Ddio, e con il confidente ricorso a i Santi e particolarmente alla Santissima Vergine, questo Capo dignissimo della Chiesa rese felicemente

C. 247 la gloriosa anima al Creatore alle 21 hore e tre quarti in giorno di venerdì consecrato alla passione di Giesù Christo, di cui egli non solo fù sempre sopramodo divoto, ma in quest'ultima infermità era stato con le ferite, e con le piaghe in qualche parte imitatore. Il Reverendissimo Padre Maestro del Sacro Palazzo chiuse gl'occhi all'inclito Cadavero, e sua Eminenza intonò il "Subvenite" con altre preci per accompagnare quella santissima Anima a godere il premio delle sue gloriose fatiche. Così, in età quasi età ottogenaria sarà volato prosperamente al Cielo Beatissimo Innocenzo, huomo

C. 248 veramente tutto d'Iddio, che non "respexit Carmen nec sanguinem" e che nel suo operare usò continuamente una soda prudenza per non restare ingannato, hebbe sempre una ferma credenza per non ingannare giammai. Onde potrà dire "dicum Laboravi, et inveri mihi multam requiem".

Ma poichè una pessima proprietà degli huomini è quella di non conoscere bastantemente il vero, et il buono all'ora che si possiede, confessarlo poi, e piangerlo, dopo haverlo perduto, per questa ragione fù prodigioso pubblicata in Roma la Morte di questo Santo Pontefice, l'udire non meno

C. 249 le querele de Poveri, i sospiri de i Miserabili, e gl'applausi de Giusti, che il ritrattamento, e la confessione ingenua di quei, che, guidati dalle proprie passioni, vivendo il Papa, si erano fatti condurre a giudicare sinistramente della sua irreprensibile condotta. Pertanto la Domenica mattina il sacro Cadavero con le solite cerimonie nella Cappella del Santissimo entro la Basilica di San Pietro, et esposto al bagio de piedi vicino alla ferrata, che folto e numeroso il concorso d'ogn'ordine di persone, e così impaziente in esse il desiderio di ottenere qualche memoria del Santo Pontefice, che dalla grata

C. 250 in brieve tempo gli furono tolte le scarpe, e le calze, e tagliate fin'dove si poteva l'estremità delle vesti, della Pianeta, e del Rocchetto. Onde fù d'uopo tirare in dietro, affinchè non restasse denudato il suddetto Cadavero. Ma questo ripiego in vece di moderare, rese con la privazione di conseguire quei sacri furti, molto maggiore la brama della gente: poiche rivolta a tentare le due porte di dentro della medesima Cappella, le riuscì di sforzarne una, e all'ora la devozione del popolo non perdonando al rimanente delle vesti di sotto, et a i guanti medesimi, si avanzo non innocente offesa

C. 251 a lacerarne ancora in qualche parte le mani: tanto che, vedendosi questa violentissima venerazione, convenne raddoppiare le guardie a dette porte, et acciò che il Sacro Cadavero non continuasse in quell'indecenza, benchè gloriosa, di comparire quasi affatto spogliato, levatole la Sacra Mitra, fu ricoperto, fuor' che nel volto e nei Piedi, con una nobilissima Coltra, e perche la folla non si poteva più sodisfare con le divote accennate rapine, convenne per tutti tre i seguenti giorni (ne quali secondo il costume si tiene esposto il Cadavero del Sommo Pontefice) obligar' sempre alcuni Sacerdoti

C. 252 a star dentro la ferrata, per prendere le medaglie, e le Corone, che a gara venivano da Ogn'uno consegnate per toccare con esse i Santissimi Piedi, benchè tutti laceri e piagati. Tant'oltre giunse la pubblica testimonianza per la Santa memoria, lasciata se dal nostro Glorioso Innocenzo. Nel Martedì sera col'intervento della pietà, e gratitudine degl'Eminentissimi Signori Cardinali Creature, e dell'Eccellentissimo Signor D. Livio, fù data sepoltura al venerabile Cadavero, nella qual funzione bisognò parimente usar nuovi

ripieghi, e valide difese per non essere impediti dalla moltitudine del Polopo addolorato, e piangente

C. 253 in quella Sacrosanta Basilica, di modo che con maggior stupore si poteva applicare a questo successo cio che scrisse San Paolino de i funerali di Rufina, perche nel caso nostro non vi fù come in quello la sla plebe, ne vi concorse con la speranza di consequir'0 l'elemosina: " Videre mihi videar" notò San Paolino, " illos pietatis divine alumnos tantis influere penitus agminibus in amplissam gloriosi Petri Basilicam ut tota et intra Basilicam, et pro lanvis Atrij, et pro gradibus Campi, spatia coarctentur".

C. 254 carta bianca

C. 255 carta bianca

C. 256 Indice

INDICE DELLE COSE PIU' NOTABILI FRA LE QUALI LE VIRTU' DELL'ANIMO DI QUESTO PONTEFICE VENGO NO CONTRASSEGNA TE CON LA *¹⁹

Introduzione al Giornale. Pag: 9

Descrizione del temperamento si Sua Santità. Pag: 12

Varij accidenti accadutigli nella sua gioventù. Pag: 13

*Ispirazione del Signore Dio per fargli preleggere lo stato ecclesiastico. Pag: 14

Principia il Giornale. Pag: 20

Raggione fisica del poco genio al muoversi. Pag: 21

Dalla tumefazione delle gambe, principia il male di Sua Santità. Pag: 23

Principio della Febbre. Pag: 25

Presaggio mortale fatto da se stesso. Pag: 26

Colore variegato nelle meni di Sua Santità conosciuto segno fisico mortalee sue ragioni. Pag:28

Questione avuta se si dovesse purgare da principio, e perché si conchiuse di no. Pag: 30

*Risoluzione eroica fatta dal papa di licenziare il Bucciotti suo speziale, e perché. Pag: 34

Augumento del male con segni di futura Podagra. Pag: 36

Poca forza della natura per moverla. Pag: 37

Repugnanza di Sua Santità al soprachiamare altri Medici, et alla fine espugnata. Pag: 38

Nova questione intorno al purgare. Pag: 39

Accrescimento di gonfiore della gamba destra conosciuto più tosto risipelatoso, che Podagrico. Pag: 43

Miglioramento di Nostro Signore. Pag: 44

*Taciturnità del medesimo tutto intento aal'orazioni mentali nel tempo della febbre. Pag: 47

*Cessata la febbre, quali fossero i suoi descorsi. Pag: 44

*Pensiero di Sua Santità intorno alla ragione del poco frutto, che fanno i Predicatori moderni. Pag: 49

¹⁹ A partire dall' "Indice delle cose notabili.... con la *" la cartulazione scompare.

- *Ammonizione fatta da Sua Santità a predicatori di Roma. Pag: 50
- *Piacere che aveva questo Pontefice nel recitare l'Offizio Divino, e sua ragione. Pag: 51
- *Censura della Corte, e savia apologia di Sua Santità intorno al non doversi operare in tempo di male. Pag: 52.53.
- *Istoria di monsignor Torregiani, che dimostra non doversi operare nell'Infermità. Pag. 54
- *Compatimento di Sua Santità per l'Infermi e varij comandi imposti da me da farsi suoi Ministri amalati, e specialmente alla Sanità di Nostro Signore Clemente XI, all'ora suo Segretario de Brevi. pag: 57
- *Quando però vi fosse potuto essere un pregiudizio sensibile della Chiesa operava quantunque Infermo, Essempio. pag: 58.59
- Timore di suppurazione nel Piede gonfio. pag: 61
- Istanza per il chirurgo il quale trova già suppurato il piede_pag: 63
- *Taglio dato dal medesimo e sofferto generosamente dal Papa. pag: 64
- Nova suppurazione in mezzo al Piede, e novo taglio con esito di materia gipsea e marciosa. pag: 65
- Troppa quiete in Nostro Signore conosciuta per pessimo segno rimadj e profitto. Pag 69
- *Nostro Signore prende il Santissimo Sacramento dell'Eucarestia con la pena in mezzo all'estate di non aver voluto ne pur sciacquarsi nella notte precedente. Pag 73
- Altra suppurazione dietro al Piede. pag. 75
- Vari discorsi della Corte intorno all'esito di questo male. Pag 76.
- Sentimento d'un gran Principe d'Italia fattomi comunicare circa il vitto praticato in Sua Santità, e mia risposta. Pag 78
- Tregua de mali del Papa. Pag.82.
- La veglia senza dolore sperimentata da Sua Santità sempre favorevole alla depurazione de buoni pensieri essempio. pag. 83
- *Le armi vere de Papi esser l'Orazioni. Pag. 83
- *Costanza e intrepidezza del Papa per voler morir Martire se fosse bisognato per mantenere i diritti della Chiesa. Pag. 84
- *Risposta prudente di questo S. Pontefice data ad un figliolino del signor Landi, Presidente di Venezia, che le disse di voler essere Cardinale. Pag 86.
- *La nostra buona sorte derivaci non da proprij meriti, ma dal volere di Dio. Pag 87.
- *Prova evidente in Persona di Monsignor Paolo Odescalchi, che con tanti meriti non giunse alla Porpora. Pag 87
- *Succinto della vita e morte di questo Prelato. Pag. 88
- *Morte del medesimo Pietro Giorgio Odescalchi Vescovo di Alessandria, e poi di Vigevano, esua vita. pag. 92.
- *Nobili ignoranti credono con loro grandissimo pregiudizio differenza di natura dalla nascita. Pag 93
- *Consiglio prudente dato da questo Santo Pontefice a Monsignor Ariberti. Pag. 95

*Savio partito preso da Sua Santità quando giunto a Ferrara in qualità di Legato vi trovò la maledicenza contro i suoi predecessori, l'inimicizia fra cittadini e la pubblica carestia. Pag. 96.

Nuovo timore intorno al Papa. Pag 103

La speranza della salute dei Papi devesi prudentemente sostenere più di quella d'altri Principi, e perché. Pag. 105

Accrescimento di timore del vedersil'eruzione cutanea di un male, che dicesi dagl'Arabi d'essere. Pag. 106.

Varij rimedi adoperati per oppugnare la causa del male. Pag. 108.

Dalla retrocessione dell'essere augumentasi il male della gamba. Pag. 109

Scarico per le ferite produce miglioramento.pag 109.

*Compatimento paterno di Nostro Signore pe l'Signor Carlo Gavotti paralitico, et epilettico. Pag. 111.

*Bramava anzi di morire che sopravvivere inutile. Pag. 112.

*Desiderava di poter' essere libero dal dover prendere rigali da cammerali, e perché. pag. 113.

*Buon'uso de rigali fatto sa Sua Santità. Pag 114

Origine e progresso dell'Ospizio di Santa Galla riferita da Sua Santità. Pag. 116.

Non esser' lodevole confondere questo istituto con quello di un ' Ospizio chiuso nel palazzo di San Giovanni in Laterano, e perché. pag. 119.

Speranza del Papa, che dopo la sua morte dovesse continuare quest'opera pia del Signor Duca Livio suo nipote. Pag. 125.

Dolore del Piede di Sua Santità maggiore di quello della Podagra, nulla di meno sofferto con estrema tranquillità di spirito. Pag. 128.

Nuovo dolore al piede sinistro. Pag. 130.

*Detto sopra ciò da Sua Santità. Pag. 132.

Manca il detto dolore, e cresce la febbre. pag. 134.

Rimadij adoperati. pag. 134.

Suppurra il detto piede e si apre dal chirurgo ne i luoghi proporzionali al primo Pag. 135.

Speranza della salute di Sua Santità sempre più declinante e perché. Pag. 137.

Parere del famoso Dottor Malpighi, mandato dall'Eminentissimo Negroni da Bolognasopra il male del Papa. Pag. 138.

Dallo spurgo libero de Piedi non apparente miglioramento di Sua Santità. Pag. 141

*Riflessione fatta da Nostro Signore sopra la diversa sortede Svizzeri della sua Guardia, di quella dei soldati dell'Ungheria. Pag. 142.

*Se i Papi avessero seguitato Paolo III nel fortificar Roma, questa sarebbe in sufficiente buon stato di difesa. Pag. 143.

*Desiderio di veder respinti i Turchi nella Tracia era antico nell'animo di Sua Santità. Pag. 144

*Contribuzione costante di dodici mila scudi, fatta da Lui per la guerra contro il Turco in tempo di Clemente X. Pag. 145.

*Viva fede in Dio di questo Santo Uomo per il felice proseguimento delle vittorie nell'Ungheria. pag. 147.

Mezzi umani, o siamo soccorsi con qual prudenza fossero trasmessi da Sua Santità. Pag. 149.

*Creò 27 Cardinali nel medesimo giorno, in cui fu espugnata Buda e per quali motivi. Pag. 152.

Perché Nostro Signore trovasse più quiete giacendo sopra il lato destro, che sopra il lato sinistro. Pag. 154.

Tosse secac sopravvenuta da Sua Santità. Pag. 157.

Dubito se la cagione di questo gran male fosse un'acre alcalico o vero un'acido. pag. 159.

Sopravvivere un dolore all'osso sagro con una nuova febbre il di 6 Agosto. Pag. 167.

*Con tanto abbattimento di corpo ancor dura la vivacità dello spirito. Pag. 168.

*Uomini di molta Pietà dall'anticipata notizia della morte abbandonano tutti i mezzi nostri. Pag. 169.

*Si palesa a Sua Santità lo stato disperato di sua salute, che con intrepidezza riceve. Pag. 170.

*Viatico dato a Sua Santità.

Effetto di questo sacramento nel polso fatto sensibilmente più alto. Pag. 172.

Nei mali disperati gran confusione. Pag. 175.

Uscita sopraggiunta, pessimo segno. Pag. 177.

*Mirabile e sopraumano distaccamento da parenti mostrato particolarmente in questo male. Pag. 178

*Due proposizioni singolari di questo Santo Uomo, il Papa non ha parenti, il Papa non ha niente del suo. Pag. 179.

*Speranza di molti, che alla fine di dovesse arrendersi alla forza del sangue. Pag. 179.

*Artificio tenuto da me perché il suo Nipote per una sol volta potesse entrare dal Papa. Pag. 186

*Miglioramento detto volgarmente della morte. Pag. 190.

*Sua Santità, dice che avendo sortito il nome di Benedetto dovrebbe invitarlo nel morire, e come. pag. 191.

*Estrema unzione ricevuta da Sua Santità con gioia. Pag. 193

*Domanda dopo al suo Medico con ilarità quanto le restasse ancor da vivere. Pag. 196

*Ordina che si chiami il Signor cardinale Colloredi sommo Penitenziere. Pag. 199.

*Quali furono creduti i discorsi tenuti con Sua Eminenza. Pag. 200.

*Si avvanza il pericolo sino ad avvicinarsi l'agonia. Pag.204.

*Umiltà del Papa. Pag. 204

*Principia l'Agonia. Pag. 206

Assistenze spirituali nell'Agonia e morte di questo Santo Pontefice. Pag. 209

Relazione delle cose accadute negl'ultimi quattro giorni del suo vivere, uscita dalla sagrestia dell'Eminentissimo Cardinal Colloredi. Pag. 219.



Fig. 1: Scuola romana (sec. XVIII). "Ritratto di Giovanni Maria Lancisi". S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1. Roma



Fig. 2: "Biblioteca Lancisiana". S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1. Roma.

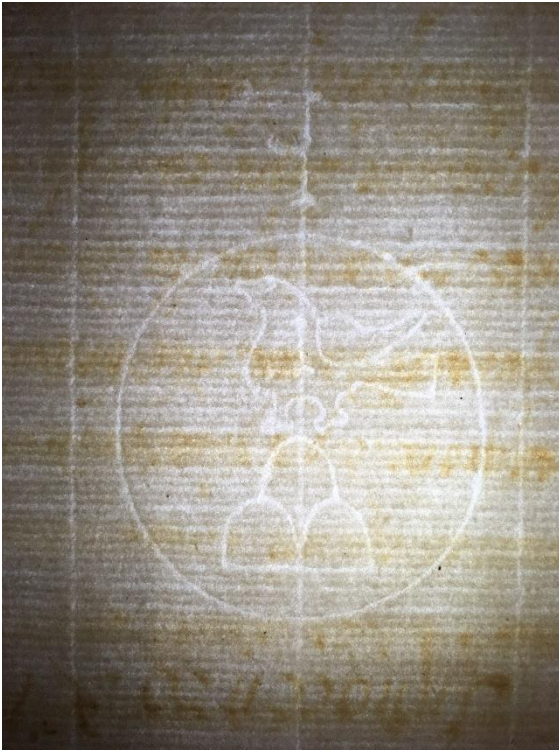


Fig. 3: "Filigrana" Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 149 LXXV.2.16, G.M. Lancisi.

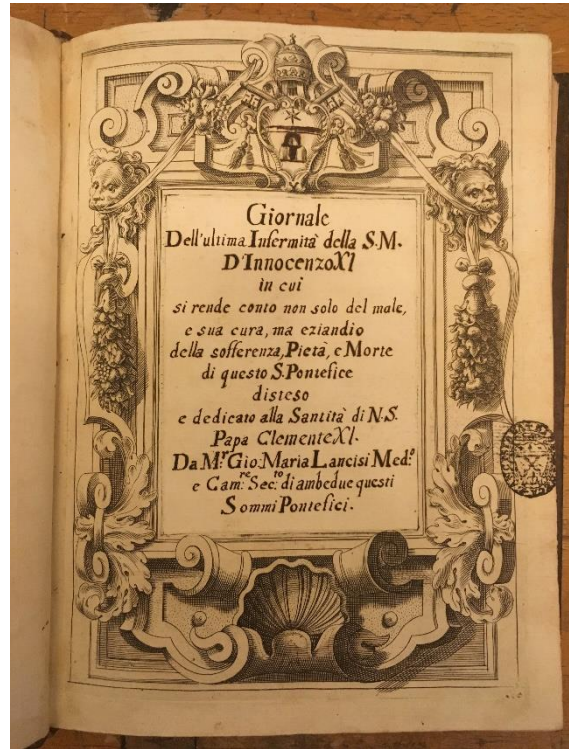


Fig. 4: "Frontespizio" Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 149 LXXV.2.16, G.M. Lancisi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bibliothecae Lancisianaee index aut. ex. Marchion. Ciojæ præceptoris", tomus I, anno MDCCCXXXVII.

Canezza A. Inventario dei manoscritti della Biblioteca Lancisiana, Inventario a schede mobili. Roma 1926-1945.

De Angelis P. La Biblioteca Lancisiana, l'Accademia Lancisiana nel 250° anniversario della sua fondazione. Roma, 1965. (Collana di studi storici sull'Ospedale di Santo Spirito in Saxia e sugli ospedali romani).

Indice delle scanzie, ossia inventario de' libri esistenti nella Biblioteca Lancisiana fatto per ordine di Monsignor illustrissimo e reverendissimo Giovanni Potenziani, 1770.

Petrucci A. Prima lezione di paleografia. Roma-Bari: Laterza, 2002.

Ricca P. La Biblioteca Lancisiana di Roma. In: Manzari F, Ricca P. Medicina illuminata. La Biblioteca Lancisiana di Roma. Alumina 2018; 55: 30-1.

Tanese A. La gestione del Complesso monumentale di Santo Spirito in Sassia: conservazione e valorizzazione di un luogo e di un'identità. In: Vivere la misericordia nel Trecento, le miniature del Liber Regulae. Roma: Ed. Croma, Università degli Studi di Roma Tre, 2018.

Tognetti G. Criteri per la trascrizione di testi medievali latini e italiani. Roma, 1982. (Quaderni della R.A.S.; 51).

***AVVERTIMENTI PER IL LETTORE**

Per motivi redazionali, la trascrizione in questa sede viene parzialmente pubblicata con interruzione da carta 82 a carta 207.

L'intera trascrizione del manoscritto 149, compresa la parte omessa, è consultabile online al seguente link: <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>.

Dott.ssa Patrizia Ricca, ASL Roma 1

Per la corrispondenza: patrizia.ricca@aslroma1.it

La pianta della canapa: una storia, una realtà

R. Russo

Introduzione

L'attuale interesse per la pianta della canapa (lat. cannabis Rif.: Linneo 1753) è volto ad un progetto di innovazione sociale e politico che ha l'obiettivo di diffondere in Italia e nel Mondo la sua conoscenza, ed offre molteplici e varie utilizzazioni dalle agro alimentari, industriali, mediche e terapeutiche, considerando infine quelle ricreazionali o ludiche.

I mezzi di comunicazione, anche attraverso Fiere Internazionali come la Canapa Mundi, mostrano la crescente partecipazione di operatori di varie nazioni e diversa competenza che si occupano della cannabis in vari campi di impiego e di occupazione. La presenza nel nostro Paese di numerosi esercizi commerciali incluse le tabaccherie che possono vendere la "canapa light" con un THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) inferiore a 0,2% ha creato curiosità e pareri diversi sul suo uso e relativa propaganda.

Negli ultimi mesi in Italia sono stati aperti oltre 1000 negozi di "canapa light", riuscendo a mettere insieme un giro di affari di circa 40 milioni di euro, destinati a raddoppiare.

Si inizierà con l'antichissima storia della canapa, con note botaniche della pianta stessa, con la sua fiorente coltivazione in Italia e delle numerosissime e diverse utilizzazioni. Dopo la scoperta del sistema endocannabinoide del nostro organismo, grazie proprio alla pianta stessa, ci occuperemo delle possibilità terapeutiche di questo fitocomposto su molteplici affezioni morbose. Infine, considerando anche l'aspetto ricreazionale della canapa, che è un rimedio versatile che contiene la sostanza più illecita del mondo, enunceremo se questa droga sia da considerare leggera o pesante ed i pro e contro della sua depenalizzazione o legalizzazione, sottolineando i veri pericoli della sua assunzione da parte dei minori.

La canapa nei secoli

La storia della coltura della canapa è millenaria, utilizzata dall'uomo per i suoi molteplici impieghi come fonte di fibre in campo tessile, per cordami dei velieri, editoriale per la carta, agro-industriale, energetico, alimentare, medico e ricreativo.

La sua coltivazione risale almeno a 10 mila anni or sono.

Utilizzata in Asia Centrale per scopi medici, spirituali, religiosi e ricreativi. Il più antico manufatto di canapa risale all'8000 a.C., il primo foglio di carta al 500 a.C.

In Cina nel libro di Rhyya del 2737 a. C., trattato di botanica e farmacologia dell'imperatore cinese Shen Nung, la canapa è descritta come panacea con potenzialità mediche ed effetti curativi e psichici; questi ultimi entrarono a far parte di riti e credenze religiose, considerando, spesso, le malattie, provocate da forze negative.

Nell'antica Grecia veniva usata a scopi tessili e medici; Erodoto (V secolo) descrive che gli Sciti la usavano nei riti funebri gettando, in una capanna chiusa, la canapa su pietre roventi, i fumi, sprigionati da questa combustione inalati producevano ebbrezza con danze e canti.

I Greci amavano il vino ed il suo potere inebriante, mentre non vedevano di buon occhio l'inalazione del fumo della canapa, a differenza del mondo musulmano dove la cannabis era favorita a scopo ricreativo, forse dovuto al divieto dell'alcol dettato dal Corano.

Anche in Africa era diffusa da secoli, prima della colonizzazione europea, usata sia come fibra sia come rimedio medico.

Ugualmente diffusissima nel Nord America dal XVIII secolo.

In Europa è stata introdotta da almeno 5000 anni prima di Cristo, a Berlino sono state trovate, in una urna, foglie e semi di canapa risalenti a 2500 anni fa. La canapa ha avuto svariati impieghi come carta ad esempio per la Bibbia di Guttemberg (1453), per le vele delle caravelle di Cristoforo Colombo (1492).

Durante il Medioevo la cannabis ed i funghi allucinogeni vennero ritenuti strumenti per riti magici e stregoneria.

In Europa la cannabis sembra sia arrivata attraverso i crociati di ritorno dalla terra santa.

Nel 1484 una bolla papale ne vietò l'uso ai fedeli. Lo stesso Napoleone, nella spedizione d'Egitto, interdisce l'uso della cannabis che causava disturbi psichici e violenti deliri. Purtroppo più tardi nell'Ottocento il mondo e la cultura francese riscoprendo l'hashish, proveniente dalle province ottomane, conquistate dalle truppe napoleoniche, elevarono la canapa, nell'olimpo delle sostanze psicotrope, dove prima regnava l'oppio. Proseguì il suo utilizzo anche a scopo ricreativo in determinate classi sociali, ad esempio divenne nel 1900 una vera e propria moda tra gli intellettuali tanto che a Parigi nacque il Club des Hashishins, ovvero mangiatori di hashish, frequentato da poeti e scrittori come Victor Hugo, Alexandre Dumas, Charles Baudelaire, Honoré de Balzac e Theophile Gautier.

In particolare, un dettagliato resoconto europeo sull'uso e sulle proprietà della canapa è di Francois Rabelais nel Gargantua con una minuziosa descrizione dell'erba dannata "il Pantagruellon".

Dumas nel "Conte di Montecristo" racconta l'esperienza dell'hashish di Franz d'Epinay. Infine Baudelaire, pubblica un ampio studio sull'hashish, nel "Les paradis artificiels" scrivendo "non esiste nessuna scorciatoia all'ispirazione poetica".

Per E. Zola: il cuore della vita è l'estasi "occorre inebriarsi per giungere al cuore dell'esistenza e valutare il peso che ci grava sulle spalle".

Infine Il movimento giovanile Hippy del 1960 diffusosi in tutti i Paesi del Mondo, creò una contro cultura che abbracciò la rivoluzione sessuale e l'uso di stupefacenti come la cannabis al fine di allargare ed esplorare lo stato di conoscenza. Furono coinvolti numerosi artisti compresi i jazzisti di New Orleans, prima città americana ad apprezzare la

cannabis. Tutti i giovani che ascoltavano i Pink Floyd, i Grateful Dead e guardavano il film Easy Rider (libertà e paura 1969) con G.J. Nicholson che prova per la prima volta l'erba.

Brevi cenni di botanica

La pianta della canapa è stata sempre presente in molte parti del mondo, le varietà più conosciute sono:

- la cannabis sativa, pianta imponente dei paesi caldi;
- la cannabis indica, bassa e cespugliosa, che cresce in climi rigidi;
- la cannabis ruderalis resistente al freddo russo.

L'ibridazione di questa pianta ha permesso di sviluppare altre varietà con specifiche qualità tra cui alcune piante che non contengono principi psicoattivi che liberamente si possono coltivare.

La cannabis sativa, presenta una lunga radice a fittone, un fusto ruvido alto da 80 cm fino a 3 metri, con rami e foglie seghettate, i fiori femminili sono contenuti in un calice.

Le piante della canapa sono dioiche e sviluppano l'organo riproduttivo maschile e quello femminile. Le piante femmina sono quelle principalmente coltivate perché sviluppano, a differenza di quelle maschili, le cime (bocciolo terminale) con calici dove crescono grandi fiori e tricomi, questi ultimi assomigliano a piccoli peletti a forma di fungo: sono ghiandole resinose traslucide che sporgono dai boccioli della pianta, ricchi di resina con una consistenza appiccicosa (kief quando è asciutta), aromi pungenti sono prodotti dai terpeni.

Alle volte, in caso di eccessivo stress, la pianta femmina, per sopravvivere, può trasformarsi in ermafrodita.

I semi femminilizzati sono messi a disposizione per i coltivatori attraverso uno speciale processo di allevamento con percentuali diverse di THC e CBD; questi sono i cannabinoidi, composti lipidici prodotti dalla pianta a scopo di difesa.

Il THC è volatile, assorbito rapidamente per inalazione rappresenta la principale sostanza psicotropa della cannabis (considerata in Italia stupefacente), l'altro componente CBD (cannabidiolo) non è psicotropo; ambedue con diverse concentrazioni, vengono usati in campo medico. infine il CBN (cannabinolo) riduce l'insonnia, aumenta l'appetito.

Derivati dalla cannabis

Derivano dalla cannabis la marijuana e l'hashish.

La marijuana (ganya, maria) è data dai fiori essiccati della canapa, questo nome deriva dall'America Latina principalmente dal Messico da dove nel 1910 emigrarono, negli Stati Uniti, numerosi messicani, per la rivoluzione del loro Paese.

Altra ipotesi che il nome sia stato dato dai cinesi immigrati, ma- re-hua che significa fiore del seme di canapa.

Hashish: il suo nome deriva dall'arabo *Hasis* erba, o da un gruppo di devoti ismailiti che ne facevano uso per divenire assassini, è dato dalla resina della stessa pianta di canapa con più alta concentrazione di THC della marijuana.

La coltivazione della canapa in Italia

L'Italia è stata per secoli importantissima produttrice di canapa sia per il suo clima, sia perché la pianta cresce su terreni difficili, soprattutto per necessità di piante oleose, fibrose (tessuti, carta, corde) e mangime (foglie) per il bestiame e concimi naturali.

Eccelsero per questo le terre dell'Emilia, per l'alta qualità quelle del Canavese, ai piedi delle alpi piemontesi la cui bandiera rappresenta la pianta stessa. Tuttora vi sono in Italia musei della canapa che testimoniano la sua antica utilizzazione.

Ricordiamo che sempre l'Italia è stato il secondo produttore di canapa al mondo e primo fornitore della marina britannica.

Per millenni i nostri antenati si sono vestiti, nutriti, riscaldati, hanno pregato, scritto e si sono curati grazie alla canapa.

Il suo tramonto è stato con l'inizio delle navi a carbone, il brevetto del nylon da parte della Du Pont, la devastazione delle foreste per ricavarne carta, l'uso del petrolio a scopo energetico, ugualmente la sostituzione con concimi chimici, un'alimentazione sempre più commerciale e principalmente dal proibizionismo per uso ricreativo identificandola come stupefacente.

La canapa terapeutica o medicinale

La canapa terapeutica o medicinale impiega principalmente le inflorescenze femminili mature essiccate di canapa sativa. La canapa è un fitocomplesso contenente una ampia gamma di sostanze farmacologiche che sono i cannabinoidi (104 oggi riconosciuti), i terpeni (oltre 200) che danno differenti fragranze, i flavonoidi che ne danno la pigmentazione, gli aminoacidi, gli acidi grassi, gli alcaloidi e la clorofilla.

Questo fitocomplesso interagisce con molti recettori e sistemi cellulari diversi offrendo varie utilizzazioni per molte patologie. Il numero di molecole farmacologicamente attive, contenute nella cannabis può renderla complessa nel suo utilizzo interagendo con recettori e sistemi cellulari diversi.

Questa qualità offre la possibilità di utilizzo e trattamento di sintomi diversi.

Il Sistema Endocannabinoide (SEC)

Grazie alla canapa si è scoperto un nuovo sistema modulatorio endocannabinoide, che riveste ruoli importanti nel nostro organismo.

La prima tappa di questa scoperta (Mechoulam F. -GAONI 1964) è stata l'identificazione e purificazione, tra tutte le sostanze della pianta, del THC. La seconda tappa è costituita dal THC che esercita i suoi effetti perché si lega specificamente a bersagli molecolari "recettori", presenti sulla membrana cellulare, che sono il CB1 (soprattutto presente nel cervello) e CB2 (concentrato nelle cellule del sistema immunitario e sistema nervoso periferico).

Terza tappa se vi sono recettori specifici per la canapa esocannabinoidi debbono esistere endocannabinoidi, messaggeri chimici naturali, prodotti dal nostro corpo, così si trovò una sostanza naturale, simil THC della cannabis, chiamato Anandamide (AEA) (in sanscrito significa felicità beatitudine) che si trova in concentrazioni più elevate nel corpo, lontano dal cervello, e si lega al recettore CB1.

Successivamente, è stato identificato un secondo endocannabinoido il 2-arachidonilglicerolo presente in concentrazioni più elevate nel cervello che si lega all'altro recettore CB2.

Questo sistema è importante per lo sviluppo e il mantenimento dell'omeostasi umana. Grazie quindi alla pianta della canapa gli scienziati sono riusciti a decifrare il linguaggio primordiale che le nostre cellule utilizzano per comunicare durante tutta l'esistenza dall'utero alla morte. La cannabis è un rimedio versatile che contiene la sostanza illecita più popolare del mondo. Con questa scoperta si è chiarito come funzionasse questa pianta ad un livello molecolare sul cervello per alterare la coscienza, stimolare l'appetito, diminuire la nausea, sedare le crisi epilettiche, alleviare il dolore, bloccare gli spasmi muscolari nella sclerosi multipla e migliorare l'umore.

Nel 1973 la scoperta che il cervello dei mammiferi ha dei siti recettoriali cannabinoidi che rispondono alle molecole della canapa. Questi si identificarono:

- nell'ippocampo (memoria),
- nella corteccia cerebrale (cognizione),
- nel cervelletto (coordinazione motoria),
- nei gangli della base (movimento),
- nell'ipotalamo (appetito),
- nell'amigdala (emozioni),
- nella sostanza grigia periacqueduttale (dolore).

La rilevazione che recettori cannabinoidi non sono presenti nelle zone cerebrali che controllano le funzioni cardiovascolari e respiratorie, determina la mancata letalità di un sovradosaggio di THC, a differenza degli oppioidi.

Per coloro che tendono alla legalizzazione della canapa questo rappresenta una "minore pericolosità" nel suo uso.

Queste scoperte del sistema endocannabinoido ci ricordano come lo studio dell'oppio ci portò alla scoperta delle endorfine, similmorfina naturale del nostro cervello.

Le ricerche scientifiche, grazie anche alla neuroscienza hanno dimostrato, l'esistenza nell'uomo del sistema cannabinoide, che ci permette di vedere come e dove e con quali risultati agisca la cannabis, come si possano così offrire terapie in diverse patologie.

Potenzialità terapeutiche della canapa

Un Decreto Ministeriale nel 2007, per la prima volta, in Italia annovera la canapa fra le sostanze con potenzialità terapeutiche.

In Italia, i prodotti terapeutici della cannabis sono prodotti dallo Stabilimento Militare Chimico Farmaceutico di Firenze: l'Fm1 e l'Fm2, venduti solo alle farmacie che li utilizzano per varie preparazioni galeniche (preparazioni magistrali a base di canapa), acquistabili solo con ricetta medica non ripetibile.

Tra questi con alto contenuto di THC tra il 13 e 26% troviamo i nomi commerciali di Bedocran, Bebrobinol, Bedica e Pedanio.

Un'altra varietà ad alta concentrazione di CBD tra 8 e 10% con THC sotto l'1% Bedrolite e Pedanios1:9, Bediol, FM2, e Pedanios 8:8. Infine, un prodotto bilanciato tra THC 5% e CBD 12%, il Bediol, FM2 e Pedanio 8:8.

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha concesso l'autorizzazione al Sativex, spray per uso orale, con un rapporto 2,7 di THC e 2,5 di CBD indicato per alleviare i sintomi negli adulti affetti da spasticità dovuta alla Sclerosi Multipla, che non hanno mostrato un miglioramento della spasticità con altri farmaci.

Anche l'Epidiolex (CBD purificato) è autorizzato negli USA ed in Europa, per uso compassionevole, in forme di epilessia pediatrica intrattabile.

Il decreto del Ministero della Salute presenta un elenco di indicazioni per la canapa:

- la sclerosi multipla,
- le lesioni del midollo spinale,
- il dolore cronico per cui il trattamento antinfiammatorio con cortisonici e oppioidi si sia rilevato inefficace,
- la chemioterapia, la radioterapia, le terapie per HIV,
- l'anoressia,
- il glaucoma, la sindrome di Tourette.

Resta sospesa la prescrizione per il Parkinson, l'epilessia, la SLA, il morbo di Chron, i disturbi psichiatrici.

Uso della canapa e fattori culturali, economici e burocratici

L'uso terapeutico è spesso contrastato da fattori culturali, economici e burocratici, anche se la quantità di farmaco importato raddoppia di anno in anno dimostrandone un aumentato uso.

La cannabis solleva dal dolore e spesso risolve numerose e altrettanto gravi situazioni cliniche. Pertanto necessita facilitare la ricerca in quanto è una priorità per chi ha a cuore la salute e il benessere dei propri Cittadini.

Tutto ciò significa che per conoscere la cannabis terapeutica occorre studiare sia la parte botanica che farmacologica e per specialità mediche multiple.

La terapia con il fitocomplesso cannabinoide che ha centinaia di principi attivi, non è semplice come per la morfina che ha una sola molecola.

Pertanto, sono necessari in materia percorsi di formazione e di educazione per tutti gli operatori sanitari ed in particolare per medici e farmacisti in cui è auspicabile una stretta relazione e collaborazione professionale nel valutare gli effetti anche delle preparazioni galeniche.

Secondo uno studio della Coldiretti la coltivazione, la trasformazione ed il commercio in Italia della cannabis a scopo terapeutico potrebbe generare un business da 1,4 miliardi di euro e consentire la creazione di 10mila posti di lavoro. Sarebbero già disponibili, nelle varie regioni d'Italia, mille ettari dove coltivare la cannabis in modo protetto e sicuro, con la possibilità di effettuare controlli rigorosi e puntuali da parte delle Forze dell'Ordine. Questo progetto di filiera italiana al 100% unirebbe l'agricoltura all'industria farmaceutica.

La Bedrocan è un esempio di come una azienda agricola olandese possa diventare una produttrice di piante per uso terapeutico riconosciute dal Ministero della Salute Olandese come farmaco.

Ricordando che negli anni '40 con ben 100 mila ettari coltivati, l'Italia era il secondo produttore mondiale della cannabis sativa, che, da un punto di vista botanico, è simile alla varietà Indica utilizzata in altri Paesi a fini terapeutici.

Opportunità della coltivazione della canapa

Molteplici opportunità offre questa coltivazione particolarmente versatile dalla quale si ottengono dai semi prodotti alimentari come farina e olio ricco di omega 3 e 6, quest'ultimo utilizzato anche per prodotti cosmetici; dal resto di tutta la pianta si ottengono tessuti, carta da imballaggi, prodotti per la bioedilizia con potere isolante e anche di assorbimento del CO₂, usato per un fitorisanamento ambientale nella zona dell'Ilva di Taranto, ricca di diossina.

Nasce così l'acronimo di CANAPA: "Coltiviamo Azioni per Nutrire, Abitare e Pulire".

Canapa terapeutica, droga e medicina

Per la canapa terapeutica più che farmaco dal significato di veleno e rimedio è meglio parlare di droga e medicina.

Riteniamo, per le multiformi difficoltà, che tenere insieme la trattazione della cannabis per uso medico con quella ricreativa sia un grosso errore.

Giancarlo Arnao ha scritto un ampio rapporto su hashish e marijuana, identificando due tendenze culturali dell'uso della cannabis:

- un filone, da lui definito “popolare-tradizionale”, in cui la sostanza è multidimensionale e multifunzionale, usata come tessuto, medicinale e nei rituali, e anche negli alimenti; questo nei paesi orientali e asiatici dove sarebbe propria delle classi sociali popolari;
- un filone contemporaneo, in cui esiste una separazione netta tra l'uso industriale e quello per il consumo personale, allo scopo di ottenere effetti sulla psiche con motivazioni sostanzialmente edonistiche o alla ricerca di esperienze intellettuali, come l'allargamento della coscienza; questo filone è proprio dei paesi occidentali e dei giovani.

Cannabis e dipendenza

La cannabis ad uso ricreazionale è una droga leggera o pesante, può provocare dipendenza, passaggio a droghe più pesanti? Farmacologicamente si definiscono droghe le sostanze che “modificano la psicologia o l'attività mentale (definizione dell'OMS), inoltre accomunano tutte le sostanze dotate di un qualche effetto psicotropo neuronale e psicoattivo in grado di indurre dipendenza.

Jaques D errida nel suo “Rhetorique de la drogue” del 1986 scrive “non si pu  non concludere che il concetto di droga sia un concetto senza base scientifica istituito sulla base di valutazioni politiche o morali”.

Il termine droga   spesso sostituito da quello di sostanza stupefacente o narcotico di cui   considerato equivalente, anche se gli stupefacenti hanno effetti farmacologici analoghi agli oppiacei, definizione applicata a tutte le sostanze illegali. Controversa   la distinzione tra droghe leggere e pesanti, queste ultime si ritiene di maggiore dannosit  e potenziale tossico e dipendenza.

La cannabis viene tradizionalmente definita droga leggera, cio  sostanza psicotropa incapace (o in modo limitato) di creare dipendenza.

Per dipendenza si intende l'instaurarsi di una condizione per la quale una persona   a disagio, o prova sofferenza se non assume un farmaco (droga) in quantit  adeguata.

La dipendenza pu  essere sia psichica che fisica. Una numerosa serie di sostanze dagli oppiacei, dalla cannabis, dall'alcol, dalla nicotina, dalla caffeina e perfino cioccolato e zucchero sono in grado di influenzare in maggiore o minore misura il rilascio di dopamina, per produrre una sensazione di piacere. Uno degli aspetti della dipendenza   la tolleranza, adattamento dell'organismo, ed assuefazione, l'altro la sua necessit  di aumentare la dose. Infine se viene interrotto questo meccanismo, cio  l'interruzione di assunzione di droghe, fonte di benessere, si verifica una sindrome di astinenza dipendenza fisica.

In caso di uso occasionale di droghe, la tolleranza e l'assuefazione sono poco marcate. Nella quinta edizione del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM 5) il termine CUD (cannabis use associated disorders) riferisce nella presenza degli individui che usano regolarmente cannabis comportamenti alterati, clinicamente rilevanti, di diversa intensità e gravità.

Un particolare allarme è per gli adolescenti che usano cannabis per una compromissione dei processi di maturazione cerebrale, in quanto proprio in questa età adolescenziale si ha una fase di rimodellamento da cui dipenderà l'organizzazione finale, la cui mancanza può favorire in età adulta l'insorgenza di malattie psichiatriche quali la schizofrenia, la depressione e l'ansia.

Le opinioni in merito a questo problema sono altamente contrastanti; riportiamo brevemente quelle attuali.

In un recente libro di Alex Berenson, ex giornalista del New York Times dal titolo "*Tell Your Children. The Truth About Marijuana. Mental Illness and Violence*" riporta le ricerche pubblicate a gennaio 2019 dal Journal of Neuroscience, secondo le quali nei quattordicenni basta uno spinello al giorno per modificare il volume delle zone cerebrali legate all'emotività e alla memoria, denunciando il lassismo della parte medica e della sanità pubblica sui pericoli del consumo della marijuana nei minori che è, da parte di alcuni, ritenuta una droga leggera.

Il consumo di droga in Italia: dati statistici

Da uno studio condotto nel 2017, in Italia il consumo di droga tra gli studenti tra i 15-19 anni è stato di 880mila. Questi riferiscono di aver assunto una sostanza psicoattiva illegale almeno una volta nella vita (+ 80 mila rispetto al 2016).

Vi è un allarme per gli studenti delle medie di 12-15 anni.

I minori in cura nei SERT sono raddoppiati negli ultimi 5 anni, il numero delle ragazze è pari a quello dei maschi.

La cannabis è tra le sostanze più usate nel 2017 (870 mila, 33,6%).

I prezzi sono bassissimi circa 5-10 euro, la qualità pessima: con questo importo si possono prendere 2 spinelli di erba sintetica o 2 pasticche di ecstasy, un francobollo di Lsd e ancor peggio una pallina di eroina da fumare.

Tutto ciò presenta una emergenza in aumento specie per i minori.

Uso della cannabis a scopo ricreazionale

Per completare il difficile cammino della cannabis a scopo ricreazionale è da ripercorre brevemente la storia del suo proibizionismo, della sua legalizzazione o proposte per depenalizzarla o legalizzarla nei vari Paesi.

Il proibizionismo moderno è iniziato nel 1937 negli Stati Uniti con il *Marijuana Tax Act*, legge promossa da Harry Auslinger nella identificazione della cannabis come sostanza stupefacente in grado di causare follia e violenza, consumata principalmente da parte dei neri e ispanici residenti negli Stati Uniti.

Il Proibizionismo si allargò su scala mondiale nel 1961 da parte dell'ONU per la cannabis.

Con l'inizio della integrazione sociale dei neri negli Stati Uniti e, assieme ad una contro cultura giovanile, nel 1968 si torna a considerare la cannabis una droga leggera che non uccide.

Le statistiche attuali rivelano che circa 49 milioni di americani usano la cannabis. Oppositori sono coloro che ritengono che la cannabis possa essere un passaggio, con la sua assuefazione, all'uso di droghe pesanti capaci di creare una reale dipendenza, e che la sua liberalizzazione ne faccia aumentare l'uso, anche con possibilità di incidenti nella guida di autoveicoli, o nell'uso di macchinari.

Al contrario, gli antiproibizionisti, sostengono che la sua liberalizzazione sia un duro colpo al narcotraffico della criminalità organizzata, sottolineando come la marijuana e l'hashish abbiano un effetto molto meno pesante delle sostanze legali come l'alcool e la nicotina nel tabacco, capaci di provocare gravi danni e dipendenza, sostanze di cui è vietata la vendita ai minori ma non il loro uso.

Da questa breve panoramica il tema della depenalizzazione e della legalizzazione o meno della cannabis accende polemiche, scontri e dibattiti, con leggi che variano da Paese a Paese, c'è chi la tollera, chi ne consente l'uso nella propria abitazione, nei coffee shop, o chi ne è completamente contrario.

Legalizzazione dell'uso della cannabis nel mondo

Nazioni in cui è legale sono:

- l'Uruguay dal 2013 consentendone la produzione, la vendita ed il consumo;
- recentemente il Canada è divenuto il secondo paese al mondo che ha liberalizzato il commercio di cannabis ricreativa, quello medico lo è già dal 2000;
- in Olanda, Svizzera e Spagna con particolari differenze e limitazioni nei vari Paesi;
- negli Stati Uniti, primo consumatore al mondo di cannabis, l'uso della cannabis per scopo medico è legale in 33 Stati: nel Nevada, nel Colorado, in Oregon, Washington, Alaska, distretto di Columbia e California, etc..., in 10 Stati si può comprare anche per scopo ricreativo.

Uso della canapa in Canada

La liberalizzazione nel Canada fu voluta dal premier canadese Trudeau: "il suo oro verde", ha prodotto un giro di affari di 6,5 miliardi di dollari che saranno 32 miliardi nel 2022.

La Canopy Corporation è il più grande produttore di marijuana al mondo, primo a quotarsi alla Borsa di New York con un fatturato che supera i 10 milioni di dollari.

Uso della Canapa in Europa

In Europa la cannabis è legale in Olanda, Svizzera e Spagna con particolari differenze e limitazioni nei vari Paesi.

In Italia la legge Fini- Giovanardi inaspriva le sanzioni relative alla produzione, traffici e detenzione di sostanze stupefacenti, con l'abolizione nella distinzione tra droghe leggere, cannabis, e pesanti, eroina e cocaina.

Nel 2016 abbiamo reso legale la così detta cannabis light con concentrazione di THC (principio psicotropo) inferiore allo 0,2%, anche se il Consiglio Superiore di Sanità ne abbia dato parere negativo, è acquistabile in tabaccheria; in esercizi commerciali fisici o digitalizzati il mercato è fiorente e c'è un nuovo disegno di legge del senatore pentastellato Matteo Mantero per depenalizzare la coltivazione in proprio o in forma associativa, incrementare la lavorazione, vendita e uso di cannabis e derivati portando la percentuale di THC all'1%.

Particolarmente pericolosi sono i cannabinoidi sintetici, prodotti in laboratorio, da poter inalare o fumare anche con sigarette elettroniche o spruzzandoli su un'erba qualsiasi, spesso tagliati con sostanze tossiche o altre droghe. Molti negozi in Italia come i tabaccai vendono la cannabis light, con fiere internazionali come Cannabis mundi e un ritorno nel nostro Paese nelle varie regioni ad una intensificata coltura di cannabis.

Uso della canapa in USA

Proprio in California l'uso legalizzato della cannabis ha creato coltivazioni perfette di questa pianta.

In Colorado si organizzano "Cannabis tour" e sono diversi Pot shop. Ogni anno vi è un numero sempre più crescente di turisti che partecipano al Colorado Cannabis tour, in partenza da Denver.

I Pot shop sono maggiori dei book shops e dei McDonald.

Uso alimentare della Canapa

La canapa sativa, con alta percentuale di CBD, entra in cucina, non solo con la farina per dolci e biscotti, con il suo olio ricco di omega 3 e 6, ma anche nell'alta gastronomia californiana.

Lo chef Sayegh di Los Angeles è fondatore di Herbal Chef, che fa parte del movimento Herbal Food per rilanciare la canapa attraverso il cibo che ha sempre rappresentato un grande elemento unificante. Questo chef, in California, dove è legale l'uso ricreativo della cannabis, ha sfruttato i benefici del CBD, THC, terpeni ed oli aromatici responsabili del profumo della pianta, che può condurre i clienti ad una esaltazione delle percezioni sensoriali e migliora l'esperienza culinaria. Infatti, le migliori genetiche della cannabis californiana producono piante quasi perfette ed uniche includendo profili aromatici e terpenici con la giusta e varia combinazione tra THC e CBD.

In generale, è interessante notare che vari alimenti o bevande possano amplificare gli effetti della cannabis: ad esempio il mango come il luppolo ed altro ne amplificano l'effetto grazie al Mircene, un terpene che si trova nella pianta stessa, che aiuta il THC ad attraversare più rapidamente la barriera ematoencefalica, inducendo effetti sedativi e rilassanti.

Considerazioni sui pro e contro della legalizzazione dell'uso della canapa

La cannabis sta acquisendo un'importanza medica e per l'industria, in particolare di costruzioni ed alimentare.

Nel 2018 vi erano 18 paesi in Europa che avevano legalizzato la cannabis per usi terapeutici; nel 2019 si prevedono che saranno fra i 22 e il 25.

In Italia, Paesi Bassi e Germania sono aumentati i consumatori di cannabis terapeutica con oltre 220.000 pazienti. Solo in Germania i pazienti sono circa 40.000.

Gran parte della cannabis arriva dal Canada, anche da Paesi emergenti come Israele e l'Australia.

Considerando l'aumento dei consumi in Italia e in Europa, è importante aumentare la produzione e la coltivazione, per far fronte alla richiesta per usi terapeutici, potenziando le ricerche scientifiche sui benefici e i risultati di queste terapie.

Manca una formazione adeguata di medici e farmacisti preposti alla produzione e distribuzione di canapa per usi terapeutici.

Per l'uso della cannabis a fini ricreazionali, occorre tener presente che il nostro obiettivo è volto sempre alla protezione dei minori da gravi pericoli e alla garanzia del benessere di tutti i nostri pazienti.

Prof. Roberto Russo, Già Professore Associato Cattedra di Clinica Ostetrica Ginecologica, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: r-russo@libero.it

Celebrazione della Settimana per la Cultura

16 aprile 2019

Premio Giovanni Maria Lancisi per l'Anno Accademico 2017-2018

Tesi di Laurea: “Cross-talk tra muscolo e cartilagine: l'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica attraverso l'inattivazione dei pathway p38/ERK MAPK *in vitro*”. (Sintesi)

Autore: L. Ambrosio

Relatore: R. Papalia

Correlatore: G. Vadalà

Introduzione

L'osteoartrosi è una patologia articolare degenerativa cronica, progressiva e debilitante che colpisce selettivamente le articolazioni sinoviali. Alla sua insorgenza concorre la combinazione di diversi fattori di rischio, tra cui i più prominenti risultano essere l'età, il sesso femminile e l'obesità¹.

Da un punto di vista patogenetico, il processo degenerativo coinvolge tutti i tessuti articolari, con particolare interessamento della cartilagine. Ciò si traduce clinicamente nell'insorgenza di dolore, impotenza funzionale e rigidità fino alla disabilità, giustificando il notevole impatto socioeconomico che riserva tale condizione².

La diagnosi scaturisce dall'accostamento dei dati anamnestico-clinici e degli esami radiologici, che consentono di valutare accuratamente la gravità della patologia sulla base della presenza di lesioni caratteristiche e deformità articolari³.

Il trattamento si avvale di approcci differenti che vengono variamente adottati in base alle caratteristiche del paziente e alla gravità dell'artrosi sottostante. Le opzioni disponibili includono soluzioni conservative (modificazioni dello stile di vita e terapia farmacologica) e chirurgiche, riservate generalmente a pazienti affetti da osteoartrosi avanzata non responsiva a trattamenti non invasivi⁴.

Nell'ambito della terapia conservativa, risulta fondamentale incoraggiare il paziente ad intraprendere un'attività motoria regolare: l'esercizio fisico, oltre a favorire il calo ponderale, mostra anche degli effetti diretti sul miglioramento delle condizioni anatomico-funzionali dell'articolazione. Tuttavia, i meccanismi coinvolti in questo processo non sono ancora del tutto noti^{5, 6}.

Negli ultimi anni, particolare interesse è stato rivolto verso la caratterizzazione delle miochine, molecole rilasciate dal muscolo scheletrico durante l'esercizio fisico. Tra queste, l'irisina è stata fin da subito oggetto di studio per i suoi effetti pleiotropici: essa agisce principalmente sugli adipociti, favorendo la lipolisi, la termogenesi e riducendo l'accumulo intracellulare di lipidi, migliorando complessivamente il profilo del metabolismo glucidico e lipidico⁷.

Nondimeno, l'azione dell'irisina è stata analizzata in molteplici tipi cellulari, tra cui i miociti, di cui favorisce il metabolismo ossidativo ma anche l'ipertrofia⁸, e gli osteoblasti, in cui induce proliferazione, differenziamento e aumentata deposizione di matrice mineralizzata. In molte delle evidenze scientifiche disponibili, l'effetto finale dell'irisina sul metabolismo cellulare coinvolge le vie di trasduzione intracellulare *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) e p38, entrambe facenti parte del gruppo delle *mitogen-activated protein kinases* (MAPK)⁹.

Obiettivi dello studio

Date queste premesse e dato l'effetto comprovato dell'irisina sull'anabolismo muscolo-scheletrico, si è ipotizzato che, attraverso l'esercizio fisico, l'irisina sia in grado di supportare il mantenimento dell'omeostasi della cartilagine articolare instaurando un vero e proprio cross-talk tra muscolo e cartilagine. Tale ipotesi è inoltre sostenuta da un recente studio che ha riportato una correlazione inversa tra i livelli di irisina nel siero e nel liquido sinoviale e il grado di osteoartrosi del ginocchio¹⁰.

Gli obiettivi dello studio sono stati rivolti alla valutazione dell'effetto dell'irisina su condrociti umani osteoartrosici, con particolare attenzione verso la proliferazione cellulare e la sintesi di proteine strutturali della matrice extracellulare cartilaginea, nonché all'identificazione dei pathway di trasduzione intracellulare coinvolti in tali processi.

Materiali e metodi

Isolamento delle cellule

I condrociti umani osteoartrosici (hOAc) sono stati isolati dai tessuti osteocondrali di sette pazienti sottoposti ad intervento di artroplastica del ginocchio con impianto di protesi totale. Il consenso informato è stato ottenuto secondo quanto previsto dalle linee guida del Comitato Etico del Policlinico Campus Bio-Medico di Roma. Gli hOAc sono stati estratti ed isolati secondo la procedura standard¹¹. I campioni sono stati sminuzzati e digeriti per 90 minuti a 37°C in condizioni di lieve agitazione nel mezzo di coltura Dulbecco's Modification of Eagle's Medium (DMEM; Corning) contenente 1% di penicillina/streptomina (P/S; P0781, Sigma, St. Louis, MO, USA), 5% di siero bovino fetale inattivato dal calore (FBS; Corning) e 0.2% di pronasi (Calbiochem). La soluzione contenente la pronasi è stata successivamente rimossa, il tessuto rimanente è stato lavato e digerito per tutta la notte all'interno del mezzo di coltura DMEM con 1% di P/S, 5% di FBS e 0.01% di collagenasi di tipo II (Worthington). Il tessuto digerito è stato dunque filtrato attraverso una rete di silicone con pori di 45 µm; le cellule sono state lavate e risospese nel mezzo di coltura DMEM con 10% di FBS e 1% di P/S e successivamente incubate a 37°C in un ambiente al 5% di anidride carbonica. Il mezzo di coltura è stato sostituito due volte a settimana e le colture

cellulari sono state osservate fino al raggiungimento di una confluenza pari al 70%. Gli hOAc derivanti dal primo passaggio sono stati utilizzati per gli esperimenti.

Coltura cellulare ed esposizione all'irisina

Dopo l'aggiunta di tripsina (Corning) e il lavaggio del campione, $1.5 \cdot 10^5$ hOAc sono stati risospesi nel mezzo di coltura e centrifugati a bassa velocità (20 g) per 5 minuti in modo da ottenere delle micromasse cellulari. Le micromasse sono state trattate o con tampone fosfato salino di Dulbecco (DPBS; Euroclone), a costituire il gruppo di controllo (Ctr), o con irisina ricombinante (r-irisina; Sigma) per 7 giorni alla concentrazione di 100 ng/ml, ritenuta, secondo studi recenti, simile alla concentrazione fisiologica di irisina nel siero umano⁹. Alla fine dell'esperimento, le micromasse sono state utilizzate per effettuare il saggio con 1,9-dimetilmetilene blu (DMMB) per valutare la concentrazione di glicosaminoglicani (GAG) e per effettuare la reazione a catena della polimerasi quantitativa in tempo reale (qRT-PCR) per valutare l'espressione genica. Inoltre, gli hOAc sono stati seminati in una piastra da 24 pozzetti con una densità di $5 \cdot 10^5$ cellule/ml nel mezzo di coltura DMEM con 10% di FBS e 1% di P/S a 37°C per 24 ore. Successivamente, il mezzo di coltura è stato rimosso da ogni pozzetto e sostituito da un mezzo supplementato con r-irisina (100 ng/ml) o DPBS (Ctr) ad intervalli di 5-10-20 minuti. Le colture sono state anche esposte all'inibitore di p38 SB203580 (SB; Selleckchem) (10 μ m) per 30 minuti. Gli hOAc così trattati sono stati dunque adoperati per l'estrazione delle proteine e la successiva analisi con western blot.

Proliferazione cellulare

La colorazione con trypan blue (Abcam) è stata effettuata secondo il protocollo fornito dal produttore. Le cellule sono state prelevate previa incubazione con tripsina e successivamente contate adoperando una camera di Bürker. La conta cellulare è stata effettuata ai giorni 0, 4, 10 e 14 dall'inizio del piastramento; l'esperimento è stato svolto in triplicato per ogni paziente. I risultati sono stati espressi come numero di cellule/ml.

Valutazione del contenuto di glicosaminoglicani

Il contenuto di GAG normalizzato in base alla concentrazione del DNA è stato valutato dopo 7 giorni di coltura dei pellet cellulari. I pellet sono stati lavati con DPBS e digeriti in 100 μ l di soluzione di papaina (0.25 mg/ml in 50 mM di tampone fosfato a pH 6.5 con 5 mM di cisteina idrocloruro e 5 mM di acido etilenediaminotetraacetico) per tutta la notte in agitazione a 65°C. I GAG sono stati misurati attraverso la reazione con il DMMB (Polysciences) utilizzando il condroitin solfato (Sigma) come standard. La misurazione dell'assorbanza è stata effettuata ad una lunghezza d'onda di 530 nm (Tecan Infinite M200 PRO). Il contenuto di DNA è stato analizzato utilizzando il saggio PicoGreen (Invitrogen) seguendo il protocollo fornito dal produttore. Una curva standard basata sulla concentrazione nota di DNA è stata utilizzata per calcolare la concentrazione di DNA nei campioni. La misurazione dell'assorbanza è stata effettuata utilizzando lunghezze d'onda pari a 460 e 540 nm (Tecan Infinite M200 PRO). I dati sono stati espressi come quantità di GAG normalizzati in base al contenuto di DNA negli hOAc coltivati per 7 giorni, mettendo a confronto la variazione percentuale dei valori misurati nel gruppo di controllo rispetto a quello trattato con irisina.

L. Ambrosio - "Cross-talk tra muscolo e cartilagine: l'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica attraverso l'inattivazione dei pathway p38/ERK MAPK in vitro"

Estrazione dell'RNA e analisi dell'espressione genica

L'RNA totale è stato estratto dai pellet dopo 7 giorni di coltura utilizzando il reagente TRIzol (Invitrogen) secondo il protocollo fornito dal produttore¹². Il DNA complementare (cDNA) è stato sintetizzato utilizzando il kit High Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems) seguendo il protocollo fornito dal produttore. I livelli di RNA messaggero (mRNA) sono stati misurati mediante qRT-PCR utilizzando i saggi TaqMan Gene Expression e il TaqMan Universal Master mix con l'apparecchio UNG-Real Time PCR System 7900HT. È stata valutata l'espressione genica del collagene di tipo X, del collagene di tipo 2A1 e del GAPDH. Il livello di espressione di ciascun gene è stato normalizzato in base all'espressione del GAPDH e calcolato come $2^{-\Delta Ct}$. I reagenti sono stati acquistati presso l'azienda Applied Biosystems.

Estrazione delle proteine ed analisi con western blot

I lisati cellulari sono stati ottenuti utilizzando il radioimmunoprecipitation assay buffer (RIPA buffer; R0278, Sigma) e quantificato utilizzando il kit DC protein assay (Bio-Rad). Gli estratti delle proteine totali (20 mg) di ogni campione sono stati caricati su di un gel per elettroforesi di poliacrilammide al 4-12% di sodio dodecil solfato e trasferiti su membrane di nitrocellulosa attraverso il Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad). Le membrane sono state incubate con una soluzione di bloccaggio (TBST 1X con il 5% di latte in polvere senza grassi) per un'ora e, successivamente, con l'anticorpo primario per tutta la notte in lieve agitazione, ad una temperatura di 4°C. Sono stati utilizzati i seguenti anticorpi primari: anti-GAPDH (topo, 1:10000, Sigma), anti-Coll II (coniglio, 1:2500, Abcam, Cambridge, UK), anti-Coll X (coniglio, 1:2500, Abcam), anti-p38 (coniglio, 1:1000, Cell Signaling, Danvers, MA, USA), anti-phospho p38 Thr180/Tyr182 (coniglio, 1:1000, Cell Signaling), anti-p44/42 ERK1/2 (coniglio, 1:1000, Cell Signaling), anti-phospho p44/42 ERK1/2 Thr202/Tyr204 (coniglio, 1:2000, Cell Signaling). L'anticorpo anti-coniglio/topo coniugato con la perossidasi del rafano (1:1000, Abcam) è stato utilizzato per la detezione del segnale di chemiluminescenza mediante l'apparecchio ChemiDoc (Bio-Rad) e il software Quantity One (Bio-Rad) per quantificare l'intensità di segnale delle singole bande.

Microscopia ad immunofluorescenza

Per l'analisi microscopica, gli hOAc sono stati fatti crescere su dei vetrini copri-oggetto in vetro (Carlo Erba) fino ad una confluenza del 60% e trattati con dosi differenti di r-irisina o DPBS. I campioni sono stati fissati utilizzando paraformaldeide al 4% per 30 minuti a temperatura ambiente e poi lavati con PBS. La permeabilizzazione delle cellule è stata ottenuta con Triton X-100 allo 0.1% (Sigma) per 10 minuti a temperatura ambiente; le cellule sono state lavate per tre volte con PBS e successivamente poste in una soluzione di bloccaggio composta da PBS/FBS al 10% per 30 minuti. In seguito, le cellule sono state incubate per 1 ora a temperatura ambiente in presenza degli anticorpi anti-p38 (coniglio, 1:100, Cell Signaling), anti-phospho p38 Thr180/Tyr182 (coniglio, 1:100, Cell Signaling), anti-p44/42 ERK1/2 (coniglio, 1:100, Cell Signaling), anti-phospho p44/42 ERK1/2 Thr202/Tyr204 (coniglio, 1:200, Cell Signaling); tutti gli anticorpi sono stati diluiti in PBS. I campioni sono stati in seguito lavati con PBS, incubati per 1 ora a temperatura ambiente in presenza dell'anticorpo anti-coniglio coniugato con il colorante AlexaFluor 568 (capra, Invitrogen) diluito in PBS. I vetrini sono stati lavati con PBS per tre volte e al secondo lavaggio è stato aggiunto il 4',6-diamino-2-fenilindolo (DAPI; Sigma) ed incubato

per 30 minuti a temperatura ambiente, in presenza della soluzione antifade Vectashield (Vector Laboratories) per ridurre il decadimento della fluorescenza. Le immagini sono state acquisite utilizzando un microscopio a fluorescenza Nikon Ti.

Analisi statistica

Tutti i dati quantitativi sono espressi sotto forma di media aritmetica \pm deviazione standard. L'analisi è stata effettuata con il software SPSS 19.0. Le differenze tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale sono state valutate con il test *U* di Mann-Whitney e il test *t* di Student a due code. Un livello di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Ogni esperimento è stato ripetuto tre volte; sono riportati gli esperimenti più rappresentativi.

Risultati

L'irisina favorisce la proliferazione dei condrociti osteoartrosici.

La graduale riduzione del numero dei condrociti all'interno della cartilagine articolare è uno dei principali fenomeni responsabili degli eventi caratterizzanti la degenerazione osteoartrosica. L'esposizione degli hOAc all'irisina ha dimostrato di promuoverne la proliferazione in maniera statisticamente significativa a 4, 10 e 14 giorni dall'inizio della coltura (Fig. 1). Al giorno 4, l'irisina ha portato ad un significativo aumento della concentrazione cellulare (5475 ± 324 cellule/ml) rispetto al gruppo di controllo (3015 ± 142 cellule/ml; $p < 0.01$, test *U* di Mann-Whitney). Dopo 10 giorni di trattamento, il gruppo sperimentale presentava 8622 ± 25 cellule/ml, mentre gli hOAc supplementati con DPBS contavano 5053 ± 47 cellule/ml ($p < 0.01$, test *U* di Mann-Whitney). Al giorno 14, la concentrazione media di hOAc nel gruppo trattato con irisina si dimostrava ancora significativamente più elevata rispetto al gruppo di controllo (9012 ± 76 cellule/ml e 6006 ± 87 cellule/ml, rispettivamente; $p < 0.01$, test *U* di Mann-Whitney).

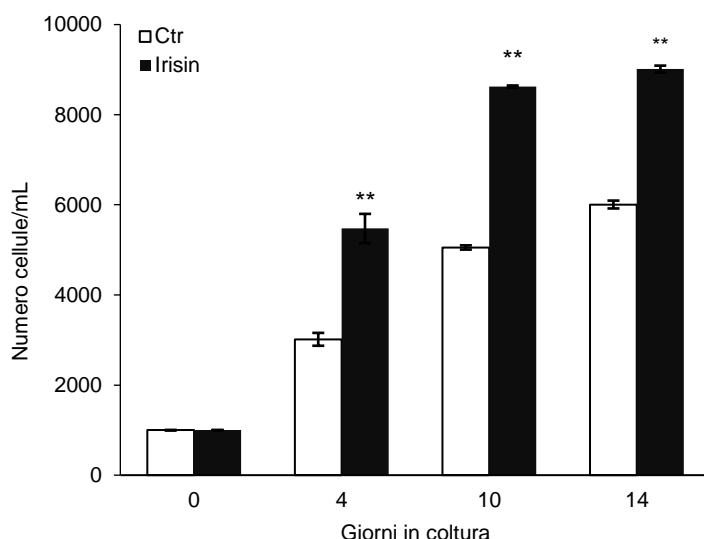


Fig. 1: L'irisina favorisce la proliferazione cellulare dei condrociti osteoartrosici. I condrociti umani osteoartrosici sono stati coltivati in un terreno contenente DPBS (Ctr) o irisina. La conta cellulare ha rivelato un aumento del numero di cellule coltivate in presenza di irisina nettamente superiore rispetto al gruppo di controllo (** $p < 0.01$).

L'irisina promuove la sintesi di GAG da parte dei condrociti osteoartrosici

La perdita progressiva di GAG nella cartilagine articolare è uno dei fenomeni più caratteristici dell'osteoartrosi. Per questo motivo, è stato valutato l'effetto dell'irisina sulla produzione di GAG da parte degli hOAc. Le colture cellulari tridimensionali esposte a r-irisina hanno difatti dimostrato un aumento nella sintesi dei GAG normalizzati in base al contenuto cellulare di DNA rispetto al gruppo di controllo (Fig. 2). Considerando il valore del rapporto GAG/DNA nel gruppo di controllo come baseline pari al 100%, il gruppo sperimentale ha dimostrato un incremento statisticamente significativo del suddetto pari a $129.18 \pm 10.9\%$ ($p = 0.012$, t test).

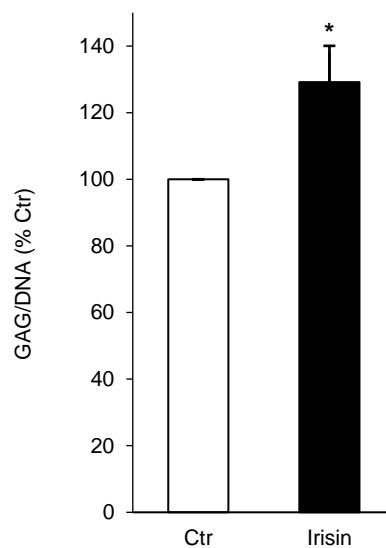


Fig. 2: L'irisina promuove la sintesi di glicosamminoglicani da parte dei condrociti osteoartrosici.

Il saggio DMMB ha dimostrato la presenza di un contenuto di glicosamminoglicani (GAG) sensibilmente maggiore nei campioni trattati con irisina rispetto al gruppo di controllo. La quantità di GAG è stata normalizzata in base al contenuto cellulare di DNA misurato mediante il saggio PicoGreen ($*p < 0.05$). I risultati sono espressi come variazione percentuale del rapporto GAG/DNA misurato nei campioni trattati con irisina rispetto al gruppo di controllo (Ctr).

L'irisina ristabilisce il normale profilo di espressione genica dei condrociti osteoartrosici

Sono stati valutati gli effetti dell'irisina sull'espressione genica, da parte degli hOAc, delle principali proteine contenute nella matrice extracellulare cartilaginea. I risultati ottenuti hanno dimostrato un aumento dell'espressione dell'mRNA del collagene di tipo II (Fig. 3a), componente strutturale caratteristico della cartilagine articolare in condizioni fisiologiche: l'espressione relativa dei livelli di mRNA di del suddetto gene si è dimostrata essere 8.72 ± 2.8 nel gruppo di controllo rispetto a 10.91 ± 2.73 nel gruppo sperimentale ($p < 0.001$, t test). D'altro canto, si è riscontrata una significativa riduzione dell'espressione dell'mRNA codificante per il collagene di tipo X (Fig. 3b), marker caratteristico della matrice extracellulare osteoartrosica espresso dai condrociti ipertrofici: l'espressione genica dell'mRNA del collagene di

tipo X si è rivelata essere 7.44 ± 2.84 nel gruppo esposto all'irisina e 9.79 ± 2.23 nel gruppo di controllo ($p < 0.05$, t test). Inoltre, questi dati sono stati confermati dalla valutazione quantitativa delle proteine corrispondenti (Fig. 3c): l'irisina ha dimostrato di aumentare la produzione di collagene di tipo II e ridurre quella di collagene di tipo X dopo 5 e 20 minuti di incubazione. Tali risultati sono stati poi confermati mediante analisi densitometrica dell'intensità delle bande (Fig. 3d). Difatti, l'espressione relativa dei livelli di collagene di tipo II normalizzata rispetto ai livelli GAPDH (proteina housekeeping) risultava essere 0.11 ± 0.003 nel gruppo di controllo, mentre il trattamento con irisina ha incrementato tali valori fino a 0.73 ± 0.072 a 5 minuti ($p = 0.004$, t test), e 6.87 ± 0.04 a 20 minuti ($p = 0.001$, t test). D'altro canto, l'espressione relativa dei livelli di collagene di tipo X normalizzata rispetto al contenuto di GAPDH si è rivelata pari a 1.92 ± 0.09 nel gruppo di controllo, per poi diminuire nel gruppo sperimentale fino a 1.11 ± 0.02 a 5 minuti ($p = 0.003$, t test) e 0.1 ± 0.009 dopo 20 minuti ($p < 0.001$, t test).

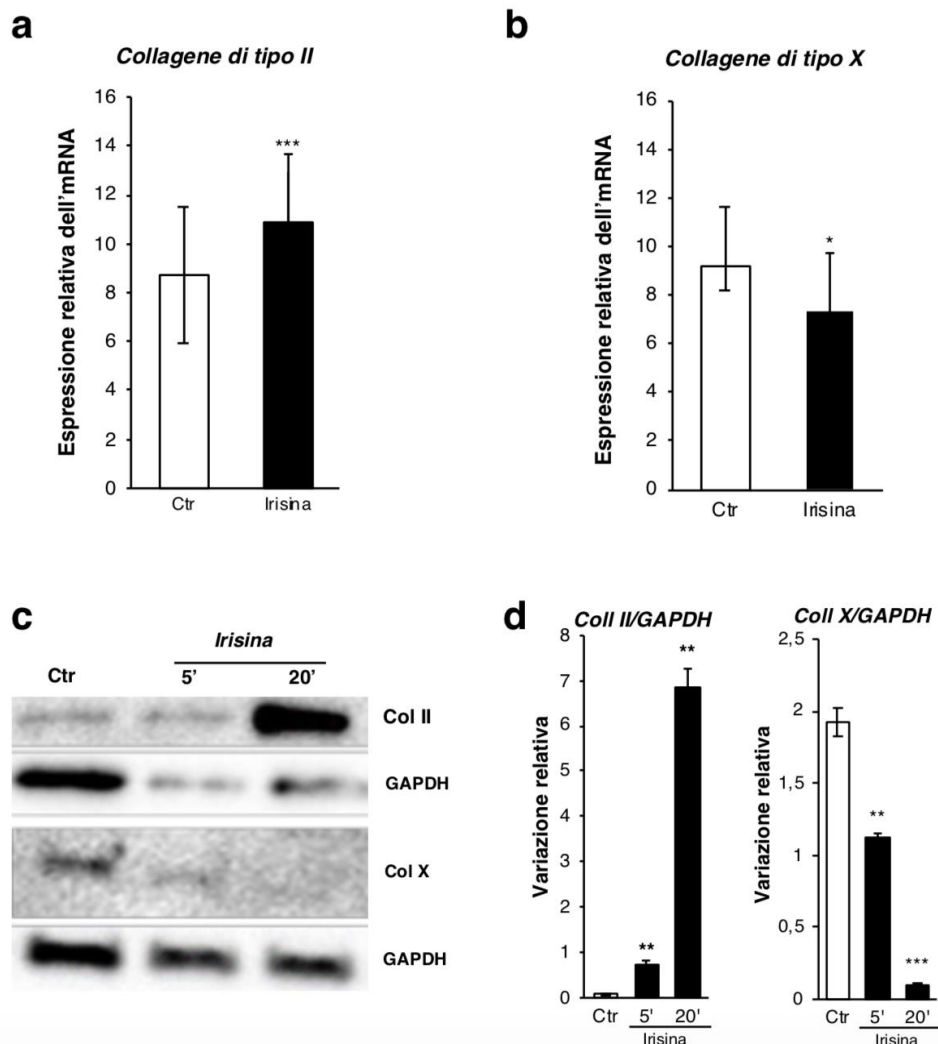


Fig. 3: L'irisina ristabilisce il normale profilo di espressione genica dei condrociti osteoartrosici.

a | L'espressione dell'mRNA codificante per il collagene di tipo II è stata valutata mediante RT-PCR. I risultati hanno dimostrato un aumento statisticamente significativo dell'espressione genica del collagene di tipo II nei campioni trattati con irisina ($***p < 0.001$). **b** | Con la medesima metodologia, è stata esaminata l'espressione genica del collagene di tipo X, i cui livelli si sono dimostrati significativamente inferiori nei campioni esposti all'irisina ($*p < 0.05$). **c, d** | Per valutare la sintesi effettiva delle proteine corrispondenti, è stata effettuata la quantificazione del collagene di tipo II e del collagene di tipo X mediante western blot dopo incubazione per 5 minuti (5') e per 20 minuti (20') con irisina. L'esperimento ha confermato i risultati precedentemente osservati alla PCR. Il grado di intensità delle bande è stato poi analizzato mediante densitometria. I risultati sono stati espressi come densità ottica relativa delle bande di proteina rispetto a quella del GAPDH, costitutivamente espresso dalle cellule. I livelli di collagene di tipo II sono risultati significativamente più elevati ad entrambi gli intervalli considerati ($**p < 0.01$). Al contrario, i livelli di collagene di tipo X sono progressivamente diminuiti a 5 minuti ($**p < 0.01$) e a 20 minuti ($***p < 0.001$).

L'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica attraverso i pathway p38/ERK MAPK

Allo stato attuale, il recettore dell'irisina non è stato ancora identificato. Per meglio delineare il meccanismo con cui questa molecola agisce sui condrociti, sono stati condotti degli esperimenti volti ad individuare le vie di trasduzione coinvolte nei fenomeni sopra descritti. I dati ottenuti hanno mostrato come i pathway p38/ERK MAPK possano rivestire un ruolo fondamentale nell'attenuazione della degenerazione cartilaginea osteoartrosica mediata dall'irisina. Una riduzione significativa dei livelli di proteina p38 fosforilata (p-p38) e di proteina ERK fosforilata (p-ERK) nei condrociti osteoartrosici è stata gradualmente identificata attraverso western blot da 5 minuti fino a 20 minuti di trattamento con irisina. (Fig 4a). Per comprovare l'effettivo ruolo dei pathway p38/ERK, gli hOAC sono stati pre-trattati con l'inibitore di p38 SB203580 (SB) per 30 minuti; le cellule sono state quindi coltivate in presenza di r-irisina per 5, 10 e 20 minuti e la quantità di p-p38 e p-ERK è stata nuovamente valutata. I risultati mostrano che, in risposta al trattamento con r-irisina, i livelli di p-p38 e p-ERK tendono a ristabilirsi (Fig. 4c).

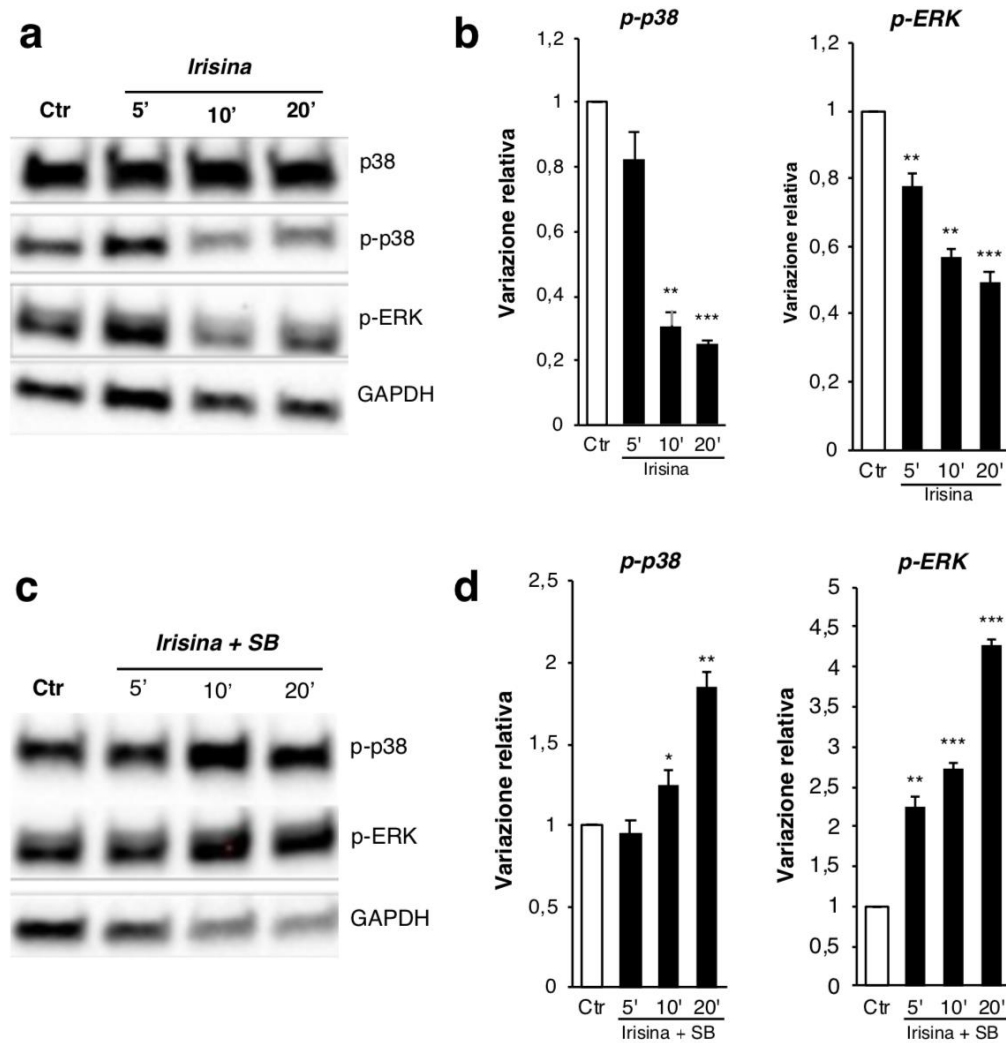


Fig. 4: L'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica attraverso il pathway p38/ERK MAPK

a | Per valutare il possibile coinvolgimento del pathway p38/ERK MAPK, la quantificazione di p38, p38 fosforilata (p-p38; forma attiva) ed ERK fosforilata (p-ERK; forma attiva) è stata effettuata mediante western blot nel gruppo di controllo e nel gruppo trattato con irisina. I risultati hanno dimostrato una riduzione dei livelli di p-p38 e di p-ERK a 5, 10 e 20 minuti (5', 10', 20') dall'applicazione dell'irisina. Tali dati sono poi stati confermati mediante analisi densitometrica (**b**). I livelli di p-p38 si sono ridotti progressivamente dopo 5, 10 (** $p < 0.01$) e 20 minuti (***) ($p < 0.001$); i livelli di p-ERK hanno seguito un trend simile, con una diminuzione significativa della quantità di proteina a 5 (** $p < 0.01$), 10 (** $p < 0.01$) e 20 minuti (***) ($p < 0.001$). **c** | Il ruolo effettivo del pathway p-38/ERK MAPK è stato analizzato mediante quantificazione delle suddette proteine in seguito ad applicazione di irisina ed SB203580 (SB), inibitore di p38. I risultati mostrano come l'aggiunta di SB al terreno ristabilisca i valori di p38 fosforilata (p-p38) ed ERK fosforilata (p-ERK), bloccando presumibilmente l'effetto inibitorio dell'irisina sul pathway p38/ERK MAPK. I dati sono stati confermati mediante analisi densitometrica (**d**), che ha riportato un aumento significativo dei livelli di p-p38 a 10 (* $p < 0.05$) e 20 minuti (** $p < 0.01$). Similmente, i livelli di p-ERK si

sono dimostrati più elevati ad ognuno degli intervalli temporali considerati (5 minuti: $**p < 0.01$; 10 e 20 minuti; $***p < 0.001$).

L'esperimento è stato valutato tramite western blot: le relative densitometrie sono state dunque espresse graficamente (Fig. 4b, d). Partendo da una baseline di 1 (gruppo di controllo), l'espressione relativa di p-p38 si è rivelata essere 0.82 ± 0.08 a 5 minuti ($p = 0.06$, *t* test), 0.30 ± 0.04 a 10 minuti ($p = 0.001$, *t* test) e 0.25 ± 0.008 a 20 minuti ($p < 0.001$, *t* test). Per quanto concerne p-ERK, sempre considerando una baseline di 1 nel gruppo di controllo, l'espressione relativa della proteina si è dimostrata pari a 0.77 ± 0.03 a 5 minuti ($p = 0.007$, *t* test), 0.56 ± 0.02 a 10 minuti ($p = 0.001$, *t* test) e 0.49 ± 0.02 a 20 minuti ($p < 0.001$, *t* test). Nei campioni pre-trattati con SB e successivamente coltivati con irisina, considerando la baseline pari a 1 nel gruppo di controllo, i livelli di p-p38 sono rimasti stabili dopo 5 minuti (0.95 ± 0.07 ; $p > 0.05$, *t* test) per poi progressivamente aumentare dopo 10 minuti (1.25 ± 0.08 ; $p < 0.05$, *t* test) e 20 minuti (1.85 ± 0.08 ; $p = 0.003$, *t* test). Similmente, i livelli di p-ERK sono aumentati fino a 2.25 ± 0.11 a 5 minuti ($p = 0.002$, *t* test), 2.73 ± 0.05 a 10 minuti ($p < 0.001$, *t* test) e 4.26 ± 0.09 a 20 minuti ($p < 0.001$, *t* test). Per ulteriore conferma del risultato ottenuto sono state effettuati esperimenti con microscopia ad immunofluorescenza per verificare l'attivazione di p38 e di ERK. Come è possibile apprezzare, dopo trattamento con l'irisina p-p38 e p-ERK traslocano dal nucleo al citoplasma, a dimostrare la loro inattivazione (Fig. 5).

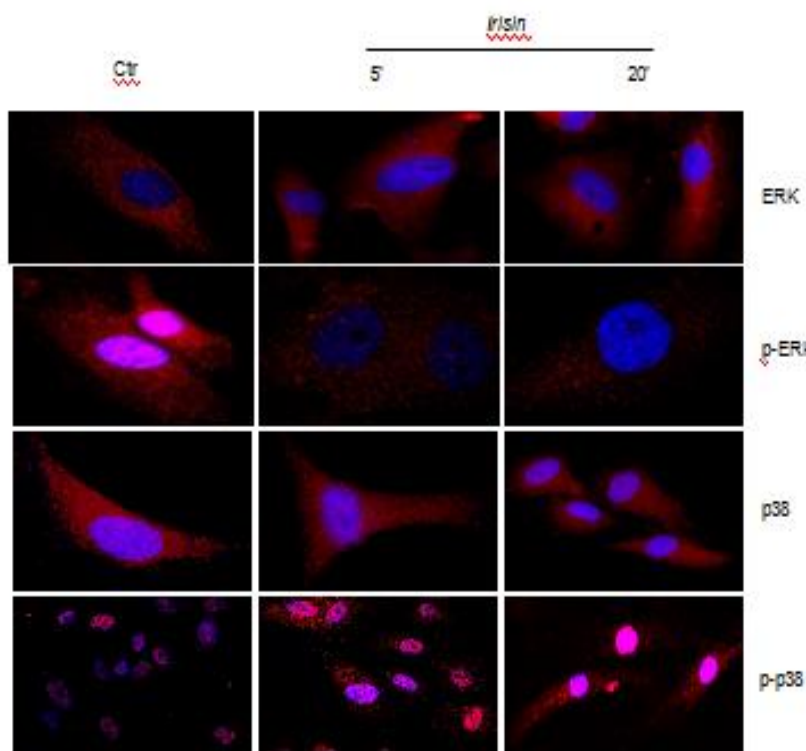


Fig. 5: L'irisina modifica l'espressione citoplasmatica di p-ERK e p-p38. Sono raffigurate immagini rappresentative degli esperimenti di immunofluorescenza mirati a valutare la localizzazione e l'espressione di p38, ERK e delle rispettive forme attive fosforilate (p-p38 e p-ERK) all'interno delle cellule trattate con irisina. I risultati mostrano come l'esposizione all'irisina induca la traslocazione di p-p38 e p-ERK dal nucleo al citoplasma, testimoniando il ruolo inibitorio dell'irisina sulle suddette vie di trasduzione intracellulare. Blu = DAPI (nucleo).

In conclusione, tali risultati dimostrano che l'irisina attenua la degenerazione cartilaginea osteoartrosica agendo sui condrociti articolari mediante l'inibizione dei pathway p38 ed ERK *in vitro*.

Discussione

L'osteoartrosi è la patologia degenerativa articolare più comune in assoluto: l'impatto clinico, sociale ed economico che essa comporta giustifica la necessità di individuare un approccio terapeutico in grado di rallentare, o idealmente prevenire, la progressiva degenerazione dei tessuti articolari. L'esercizio fisico mostra effetti positivi sia nella prevenzione che nel trattamento dell'artrosi, seppur i meccanismi responsabili siano ancora sconosciuti. I dati ottenuti da questo studio dimostrano per la prima volta che l'irisina, una miochina di recente scoperta rilasciata in risposta all'esercizio fisico, è in grado di agire direttamente sui condrociti osteoartrosici promuovendo la sintesi di glicosamminoglicani e collagene di tipo II, riducendo allo stesso tempo la produzione di collagene di tipo X; l'insieme di questi effetti sembrerebbe derivare dall'inibizione delle vie di trasduzione intracellulare p38/ERK MAPK. Sulla base di quanto affermato, il presente studio riconosce per la prima volta la cartilagine come uno degli organi bersaglio dell'irisina, testimoniando l'esistenza di un vero e proprio cross-talk tra muscolo e cartilagine. L'irisina, secreta dal muscolo scheletrico in seguito all'esercizio fisico, potrebbe dunque promuovere l'anabolismo condrocitario in modo tale che la cartilagine possa meglio rispondere al sovraccarico biomeccanico e all'aumentato attrito che si generano durante un'attività motoria prolungata.

La transdifferenziazione adipocitaria e il ruolo positivo sul metabolismo energetico sono stati i primi effetti dell'irisina ad essere stati descritti⁷. Successivamente, è stato dimostrato che l'irisina favorisce la proliferazione, il differenziamento e l'anabolismo in diversi tipi cellulari, tra cui osteoblasti⁹, cellule staminali mesenchimali del midollo osseo¹³ e cellule endoteliali venose del cordone ombelicale umano¹⁴.

I risultati del presente studio confermano come anche i condrociti facciano parte dei bersagli diretti dell'irisina: l'azione della miochina sulla cartilagine potrebbe estrinsecarsi per via endocrina o paracrina; ciò è confermato dalla correlazione inversa tra la concentrazione di irisina nel fluido sinoviale e la gravità dell'osteoartrosi del ginocchio, secondo quanto riportato in uno studio precedente¹⁰.

Nel presente studio, sono stati esaminati gli effetti anabolici dell'irisina su condrociti umani osteoartrosici trattati con irisina ricombinante umana per 7 giorni in un sistema di coltura tridimensionale. I risultati hanno dimostrato che il trattamento ha prodotto l'incremento della sintesi del collagene di tipo II (caratteristico della fisiologica matrice extracellulare cartilaginea), riducendo allo stesso tempo l'espressione del collagene di tipo X, noto marker di ipertrofia condrocitaria nella cartilagine osteoartrosica¹⁵. Inoltre, l'esposizione dei condrociti articolari all'irisina ha comportato un aumento significativo della proliferazione cellulare.

Allo stato attuale, il recettore dell'irisina non è stato ancora identificato; ciononostante, individuare le vie di trasduzione coinvolte negli effetti mediati dall'irisina sarebbe di notevole importanza per delinearne il ruolo fisiologico e specularne la futura applicazione. Diversi studi mostrano come, tra i pathway più frequentemente associati all'azione cellulare dell'irisina, figurino le vie coinvolgenti le MAPK p38 ed ERK, comunemente implicate in molteplici processi, tra cui sopravvivenza, proliferazione cellulare e sintesi proteica in risposta allo stress¹⁶. Difatti, l'attivazione dei pathway p38/ERK MAPK si è rivelata cruciale nel mediare gli effetti dell'irisina precedentemente descritti sugli adipociti⁷, sugli osteoblasti⁹, sui miociti¹⁷ e sulle cellule β del pancreas¹⁸.

Curiosamente, i risultati dello studio hanno dimostrato come l'azione anabolizzante dell'irisina sui condrociti non sia mediata dalla stimolazione delle suddette vie di trasduzione, bensì da una inibizione delle stesse. Dati simili sono stati riscontrati durante la valutazione dell'effetto anti-aterogeno dell'irisina sulle cellule endoteliali: anche in tale contesto, la miochina si è rivelata in grado di inibire il pathway p38 MAPK, riducendo così lo stress ossidativo cellulare¹⁹. Nel presente studio, l'applicazione di irisina alle colture cellulari ha provocato una riduzione della fosforilazione di p38 ed ERK: questi risultati sono stati successivamente comprovati dall'aggiunta di SB, un inibitore di p38, che è stato in grado di ristabilire i livelli originari delle forme attive p-38 e p-ERK, confermando quindi la capacità dell'irisina nell'ostacolare la fosforilazione di p38 ed ERK nei condrociti umani. Da questi risultati, è possibile supporre che i pathway p38/ERK MAPK siano responsabili dell'effetto condrogenico dell'irisina.

Tale ipotesi è avvalorata dal noto coinvolgimento di tali vie di trasduzione nella patogenesi dell'artrosi. Nella cartilagine osteoartrosica, si rileva un eccessivo rilascio di *basic fibroblast growth factor* (bFGF) in seguito al sovraccarico meccanico: questo fattore stimola la trasduzione intracellulare attivando diverse MAPK, tra cui ERK e p38, che inducono l'aumentata espressione di metalloproteinasi come ADAMTS-5 e MMP-13, responsabili della degradazione del collagene di tipo II e della frammentazione dell'aggregato²⁰. Inoltre, l'attivazione del pathway p38 sembrerebbe inibire la sintesi di proteine strutturali della matrice e promuovere i processi di apoptosi e ipertrofia condrocitaria, ostacolando peraltro l'autofagia²¹. D'altro canto, l'induzione della via di trasduzione ERK nei condrociti osteoartrosici è stata correlata con l'assemblaggio del complesso di attacco alla membrana (MAC), importante effettore della risposta infiammatoria mediata dal sistema di complemento, potendo quindi suggerire il ruolo di questo pathway nell'infiammazione cronica di grado lieve caratteristica delle articolazioni artrosiche²². In quest'ottica, l'irisina potrebbe attenuare la degenerazione cartilaginea osteoartrosica arrestando i suddetti eventi e ripristinando la sintesi dei componenti fisiologici della matrice extracellulare attraverso l'inibizione dei pathway p38/ERK MAPK.

L'esercizio fisico supporta efficacemente la preservazione dell'omeostasi articolare ed è pertanto uno dei primi approcci conservativi nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoartrosi¹. L'attività motoria, grazie al rinforzo dei muscoli periarticolari e al potenziamento del metabolismo aerobico, è in grado di migliorare la funzione articolare, ridurre il dolore e migliorare la qualità della vita^{23, 24}. L'importanza dell'esercizio fisico è comprovata dal fatto che la ridotta mobilità, dovuta ad esempio a dolore articolare intenso, cachessia o patologie muscolari, può favorire la degenerazione articolare e l'insorgenza di

rigidità²⁵. L'irisina potrebbe costituire difatti il mediatore degli effetti positivi dell'esercizio fisico sull'omeostasi cartilaginea: tuttavia, occorre sottolineare che l'effetto dell'allenamento sulla fisiologia articolare e sulla concentrazione sierica di irisina dipendono strettamente dalla tipologia di esercizio²⁶⁻²⁸.

Conclusioni

I risultati del presente studio dimostrano per la prima volta l'effetto dell'irisina sui condrociti articolari osteoartrosici. Attraverso l'inibizione dei pathway p38/ERK MAPK, la miochina è risultata in grado di aumentare l'espressione genica e, conseguentemente, la sintesi di collagene di tipo II; viceversa, si è registrata una riduzione nella produzione condrocitaria di collagene di tipo X. Allo stesso modo, il trattamento delle colture cellulari condrocitarie con irisina ha dimostrato di aumentare significativamente la proliferazione cellulare e la produzione di glicosamminoglicani.

L'insieme di queste evidenze dimostra per la prima volta in assoluto che l'irisina è in grado di instaurare un vero e proprio cross-talk capace di mettere in comunicazione il muscolo e la cartilagine, esercitando un effetto anabolico su entrambi i tessuti. In quest'ottica, i dati ottenuti potrebbero spiegare il meccanismo attraverso cui l'esercizio fisico migliora la funzione articolare.

Seppur siano necessari studi aggiuntivi volti a meglio definire il ruolo fisiologico dell'irisina, i risultati ottenuti sembrerebbero indicarne il grande potenziale nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoartrite.

BIBLIOGRAFIA

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16072.
2. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386: 376-87.
3. Causero. Artrosi. In: Grassi F PU, Pilato G, Zatti G, ed. *Manuale di Ortopedia e Traumatologia*. Milan: Edra Masson; 2016: 117-26.
4. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012; 85: 49-56.
5. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 535-9.
6. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43: 7-9.
7. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 324-37.
8. Guo B, Zhang ZK, Liang C, et al. Molecular Communication from Skeletal Muscle to Bone: A Review for Muscle-Derived Myokines Regulating Bone Metabolism. *Calcif Tissue Int* 2017; 100: 184-92.

9. Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep* 2016; 6: 18732.
10. Mao Y, Xu W, Xie Z, Dong Q. Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 86-9.
11. Liebman J, Goldberg RL. Chondrocyte culture and assay. *Curr Protoc Pharmacol* 2001; Chapter 12: Unit12 12.
12. Abcam. Counting cells using a hemocytometer. <https://docs.abcam.com/pdf/protocols/counting-cells-using-a-hemocytometer.pdf>.
13. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 12157-62.
14. Wu F, Song H, Zhang Y, et al. Irisin Induces Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells In Vitro and in Zebrafish Embryos In Vivo via Activation of the ERK Signaling Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0134662.
15. He Y, Siebuhr AS, Brandt-Hansen NU, et al. Type X collagen levels are elevated in serum from human osteoarthritis patients and associated with biomarkers of cartilage degradation and inflammation. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 309.
16. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 320-44.
17. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-38.
18. Liu S, Du F, Li X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic beta cells. *PLoS One* 2017; 12: e0175498.
19. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *PLoS One* 2016; 11: e0158038.
20. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 2013; 527: 440-7.
21. Shi J, Zhang C, Yi Z, Lan C. Explore the variation of MMP3, JNK, p38 MAPKs, and autophagy at the early stage of osteoarthritis. *IUBMB Life* 2016; 68: 293-302.
22. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011; 17: 1674-9.
23. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD004376.
24. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD007912.
25. Ruhdorfer A, Wirth W, Eckstein F. Longitudinal Change in Thigh Muscle Strength Prior to and Concurrent With Minimum Clinically Important Worsening or Improvement in Knee Function: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 826-36.
26. Loffler D, Muller U, Scheuermann K, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1289-99.
27. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-4.

28. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism* 2014; 63: 918-21.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 26 luglio 2018

Dott. Luca Ambrosio, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Rocco Papalia, UOC Ortopedia e Traumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Gianluca Vadalà, Ricercatore in Malattie dell'apparato locomotore, Università Campus Bio-Medico di Roma

Per la corrispondenza: luc.ambros@gmail.com

Tesi di Laurea: “TACS modulation of human motor cortex specific networks”. (Sintesi)

Autore: D. Norata

Relatore: V. Di Lazzaro

Correlatore: J. Rothwell John

Introduzione

La possibilità di una stimolazione cerebrale non invasiva è stata un importante incentivo per la ricerca scientifica neurofisiologica degli ultimi 30 anni, prima con la stimolazione elettrica transcranica (TES)¹ e in seguito con la stimolazione magnetica transcranica (TMS)².

Stimolazione magnetica transcranica di M1

La Corteccia Motoria Primaria (M1) è un'area della corteccia cerebrale responsabile di molteplici funzioni motorie, inclusa la generazione del movimento volontario attraverso la depolarizzazione delle efferenze cortico-spinali. La TMS può essere utilizzata per eccitare tale area, causando la depolarizzazione prima dei neuroni corticospinali³ e poi dei secondi neuroni di moto. Il risultato finale è un potenziale evocato motorio (MEP), identificabile al livello del muscolo attivato⁴ e rilevabile con l'elettromiografia (EMG).

Tuttavia, quando si sottopone il cervello a un singolo stimolo, esso non evoca solamente un singolo potenziale d'azione, ma una risposta complessa di molti neuroni. Di tale risposta, il MEP rappresenta solamente una misura indiretta e filtrata a molteplici livelli⁵.

Ad esempio, infatti, le evidenze in Letteratura^{3, 5-8} suggeriscono che la stimolazione

magnetica transcranica (TMS), a seconda che l'orientamento del *coil* sia postero-anteriore (PA) o antero-posteriore (AP; Fig. 1), recluti degli specifici networks interneuronali, i quali a loro volta avrebbero degli effetti diversi nel modulare l'eccitabilità dei neuroni corticospinali, effetti valutabili tramite lo studio dell'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEPs).

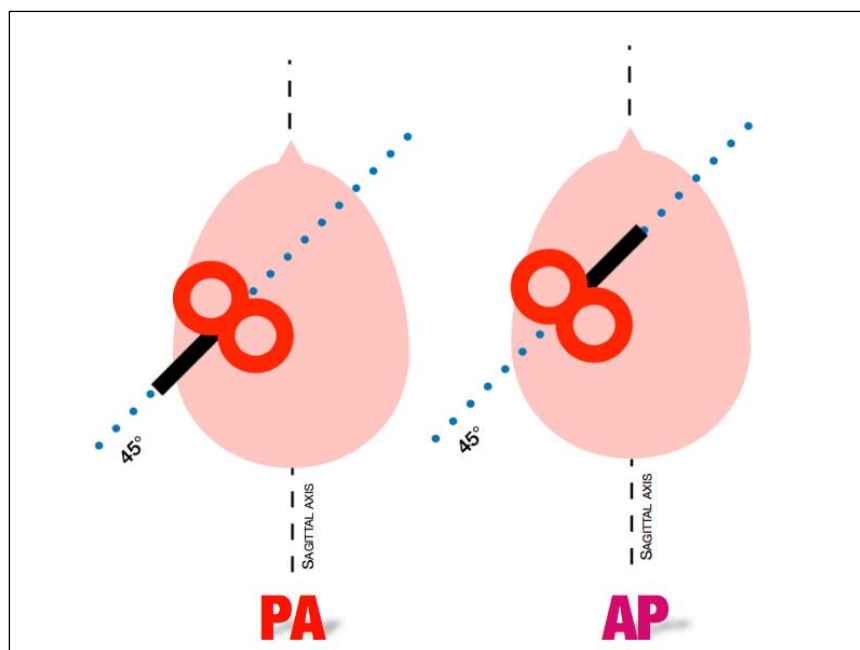


Fig. 1: Orientamento del coil durante la stimolazione magnetica transcranica (TMS)

Tuttavia, allo stato attuale della conoscenza scientifica, è ancora difficile riuscire a stabilire quale sia il reale effetto sulla variabilità inter- e intra-individuale dei MEPs.

Stimolazione transcranica di corrente alternata

La stimolazione transcranica di corrente alternata (tACS) è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva derivata dalla tDCS (stimolazione transcranica di corrente diretta). Tale tecnica utilizza campi elettrici alternati che determinano correnti sinusoidali per aumentare e diminuire l'entità dei continui ritmi oscillatori fisiologici di specifiche aree cerebrali, in un modo dipendente dalla frequenza di stimolazione⁹⁻¹³: sincronizzando o desincronizzando le reti neurali di M1 (Area Motoria Primaria), si è dimostrata dunque in grado di modularne l'attività oscillatoria fisiologica¹³⁻¹⁷ (Fig. 2).

Inoltre, dagli studi precedenti eseguiti con coil orientato esclusivamente in senso postero-anteriore (PA), si è evinto che probabilmente gli effetti della stimolazione tACS sull'eccitabilità corticospinale dipendevano anche dalla fase istantanea in cui, al momento della stimolazione TMS, si trovava la corrente sinusoidale tACS¹⁸⁻²¹.

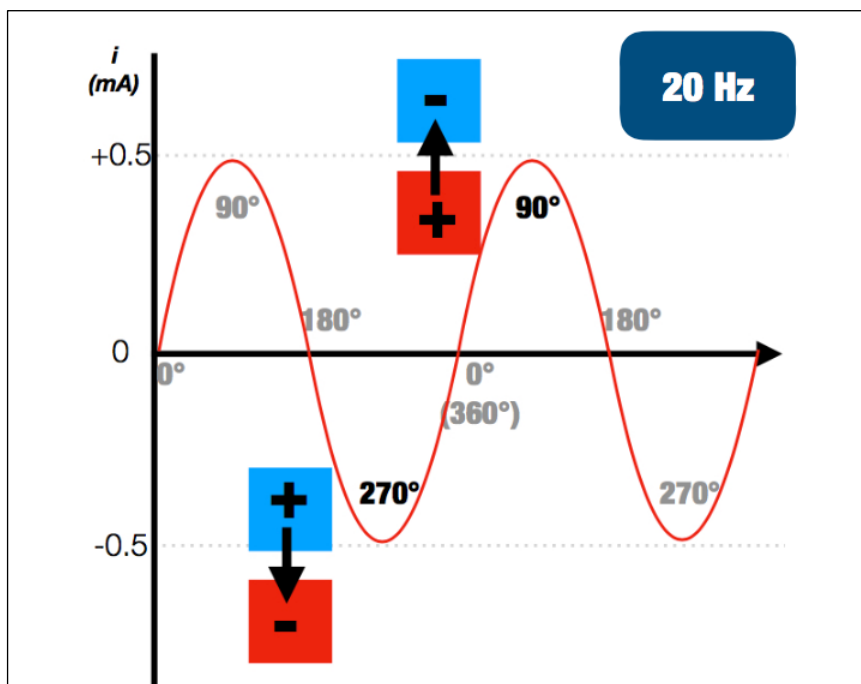


Fig. 2: Forma sinusoidale dell'onda della stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS)

Uno studio recente sulla tDCS (stimolazione transcranica di corrente diretta) ha segnalato che i cambi nell'eccitabilità di M1 sono anche influenzati dalla direzione della corrente: la tDCS, erogata con l'anodo sito posteriormente e il catodo anteriormente all'hotspot in M1 produce maggiori effetti rispetto alla configurazione classica, cioè con il catodo posto su M1 e l'anodo sulla regione parietale in corrispondenza della linea mediana (Pz; Sistema Internazionale 10-20; Fig. 3). La corrente elettrica risultante dalla

nuova configurazione viaggia su un piano longitudinale, parallelo ai neuroni piramidali di M1 all'interno della parete anteriore del solco centrale, in modo da studiare meglio la maggior parte dei neuroni di M1 che lì convergono²².

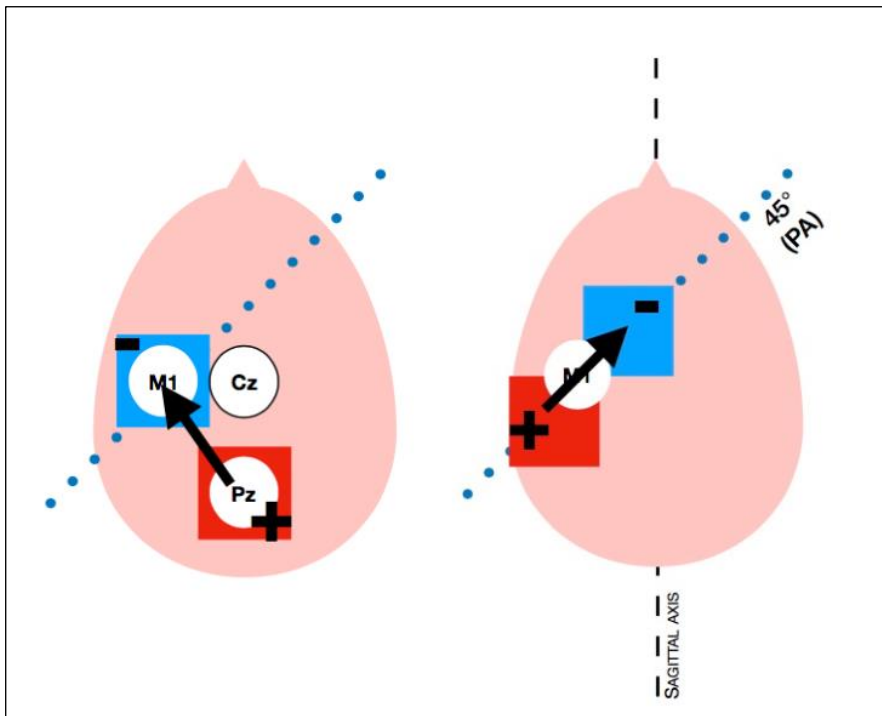


Fig. 3: Configurazione classica (a sinistra) e nuova configurazione (a destra) degli elettrodi usati durante la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) a confronto

Materiali e metodi

Nel nostro studio, abbiamo ipotizzato che la stimolazione tACS a 20Hz (ovvero a una frequenza approssimativamente simile a quella del ritmo oscillatorio fisiologico di M1) potesse avere un effetto sull'ampiezza dei MEPs, che fosse sia fase-dipendente sia opposto su MEPs evocati dalla TMS PA (stimolazione magnetica transcranica con coil orientato in senso postero-anteriore) o dalla TMS AP (stimolazione magnetica transcranica con coil orientato in senso postero-anteriore).

Sono stati reclutati 11 soggetti sani [età: 20-25 anni; media 22,45], tutti destrorsi e aderenti ai criteri di esclusione stabiliti dalle norme internazionali di sicurezza per TMS^{23, 24}.

Nell'esperimento condotto, quindi, abbiamo valutato eventuali cambiamenti dell'eccitabilità corticospinale indotti da una tACS a 20Hz. A questo fine, sono state analizzate sia le ampiezze che la variabilità dei MEPs, evocati dalla TMS con entrambi gli orientamenti del coil, sia prima che durante una tACS erogata con la nuova configurazione. Durante tale stimolazione tACS, la TMS veniva erogata in corrispondenza di una specifica fase della corrente sinusoidale (0-360°, 90°, 180° e 270°), affinché si potessero studiare eventuali effetti fase-dipendenti sull'eccitabilità corticospinale.

Risultati e Conclusioni

La ricca Metodologia Statistica richiesta dallo studio, ha portato a osservare, in parziale accordo con le nostre ipotesi, un effetto sull'ampiezza dei MEPs dipendente dall'orientamento del coil (Fig. 4) e dall'interazione tra la direzione di stimolazione magnetica (AP versus PA) e la fase di stimolazione elettrica (0-360°, 90°, 180°, 270°): i tracciati dalle ampiezze dei MEPs ad ogni fase tACS hanno effettivamente un profilo invertito se l'orientamento del coil TMS è PA o AP (cioè, i MEPs evocati dalla TMS PA sono più alti di quelli evocati dalla TMS AP per le fasi tACS 0-360° e 90°, mentre a 270° è il contrario; Fig. 5). Tuttavia tali differenze non hanno raggiunto la significatività statistica (Tab. 1 e 2).

Abbiamo però riscontrato che la tACS influenza significativamente la variabilità dei MEPs, calcolata secondo un coefficiente scientificamente riconosciuto^{25, 26}, che viene ridotta di circa il 10% durante la tACS a 20Hz con entrambi gli orientamenti del coil della TMS (Fig. 6).

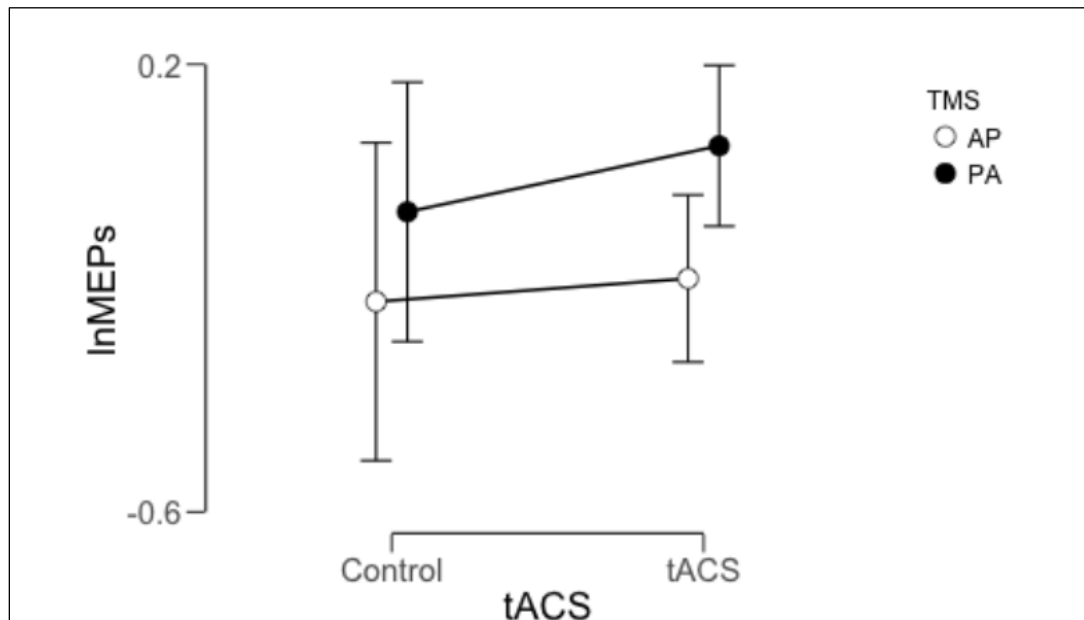


Fig. 4: Confronto (ANOVA a due vie) degli effetti della tACS sull'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEPs) evocati dalla TMS con il coil orientato in senso postero-anteriore (PA) o antero-posteriore (AP)

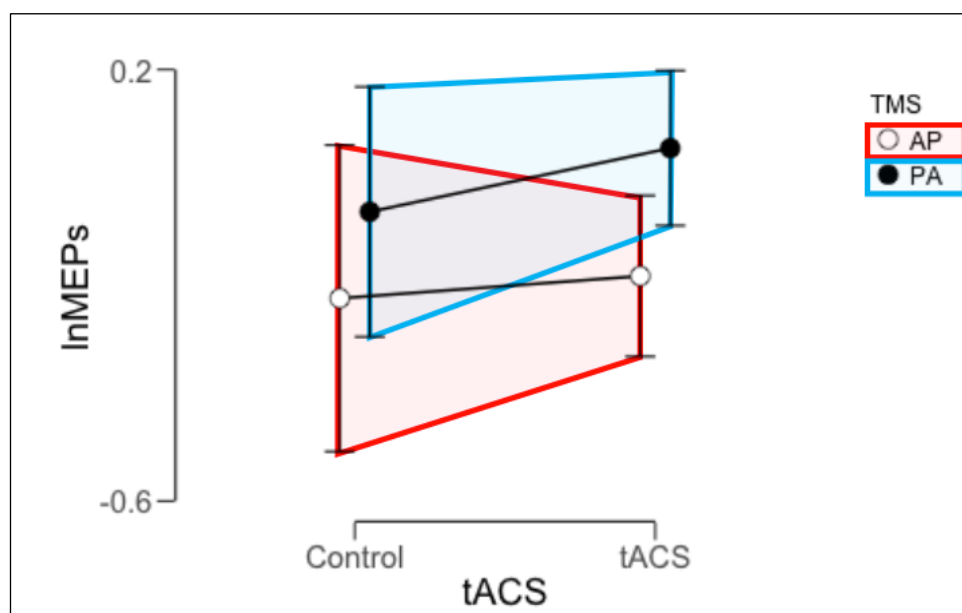


Fig. 5: Variazione delle ampiezze dei MEPs evocati dalla TMS (con il coil orientato in senso PA o AP) in relazione alla specifica e corrispondente fase della tACS erogata a 20Hz

ANOVA - InMEPs					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
tACS	0.112	1.000	0.112	0.516	0.474
TMS coil orientation	0.695	1.000	0.695	3.209	0.076
tACS * TMS coil orientation	0.026	1.000	0.026	0.120	0.730
Residual	22.968	106.000	0.217		

Tab. 1: Confronto (ANOVA a due vie) degli effetti della tACS sull'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEPs) evocati dalla TMS con il coil orientato in senso postero-anteriore (PA) o antero-posteriore (AP)

ANOVA - Normalized MEPs					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
TMS coil orientation	3.288e-4	1.000	3.288e-4	0.010	0.922
tACS phase	0.012	3.000	0.004	0.120	0.948
TMS coil orientation * tACS phase	0.449	3.000	0.150	4.397	0.006
Residual	2.721	80.000	0.034		

Tab. 2: Confronto (ANOVA a due vie) della variazione delle ampiezze dei MEPs evocati dalla TMS (con il coil orientato in senso PA o AP) in relazione alla specifica e corrispondente fase della tACS erogata a 20Hz

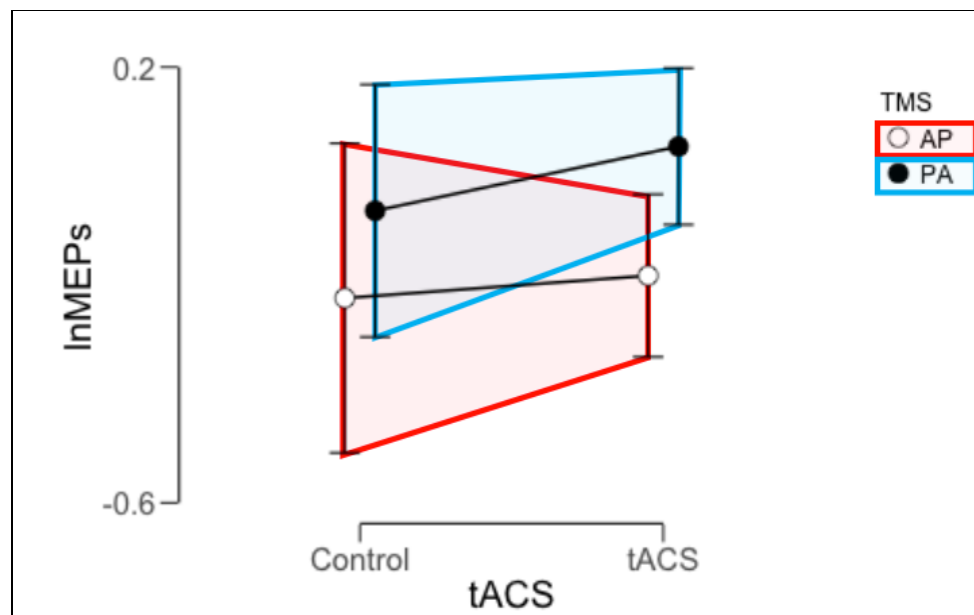


Fig. 6: Variabilità delle ampiezze dei MEPs in assenza di tACS (Control) o durante la sua erogazione (tACS)

Discussione

Con il nostro studio, abbiamo voluto analizzare allo stesso tempo gli effetti che la direzione della corrente tACS (usando la nuova configurazione tACS) e le fasi della tACS avevano sull'eccitabilità corticospinale, e tali effetti sono stati stabiliti utilizzando la TMS con il coil orientato non solo in senso postero-anteriore, ma anche antero-posteriore.

Il nostro scopo ultimo era quello di comprendere meglio le basi anatomiche e fisiche attraverso le quali la tACS modula gli specifici networks neuronali della Corteccia Motoria Umana.

Un importante limite, legato al nuovo approccio introdotto da questo studio, è che non è possibile comparare i risultati con quelli ottenuti da lavori precedenti, poiché il paradigma che abbiamo utilizzato è realmente unico.

Basi anatomiche

Nel 2014 e nel 2017, Rawji et al. hanno testato il nuovo montaggio tDCS bipolare, che produce una corrente elettrica ortogonale a M1 a livello della circonvoluzione precentrale, diretta costantemente dall'anodo sito posteriormente al catodo posto anteriormente, proprio trasversalmente rispetto alla rappresentazione della mano nella corteccia motoria. Nei loro esperimenti, dove la nuova configurazione tDCS è stata associata a una stimolazione TMS PA, è stato dimostrato che l'eccitabilità della corteccia cresce in maniera più consistente di quanto non faccia con la classica configurazione (caratterizzata da un grande elettrodo posto su M1 e la corrente elettrica parallela a M1).

In base ai nostri risultati, usando la tACS al posto della tDCS l'incremento dell'eccitabilità corticale non è più così evidente. Probabilmente ciò è dovuto alla natura intrinsecamente oscillatoria della tACS, motivo per cui il nostro studio è disegnato in modo tale da distinguere quello che accade durante le differenti fasi della tACS, ognuna delle quali caratterizzata da un differente vettore di campo elettrico. Questo è uno dei maggiori punti di divergenza tra la tACS e la tDCS, che al contrario è caratterizzata, una volta scelta la direzione della corrente, da un vettore di campo elettrico costante.

Basi fisiche²⁷⁻³²

La superiorità teorica della nuova configurazione della tACS non è solo dovuta a osservazioni anatomiche, ma anche ad alcune osservazioni fisiche che sono connesse alla regola del parallelogramma per la somma di vettori, in questo caso vettori di campo elettrico.

Per esempio, quando una TMS PA è associata a 90° tACS (la condizione più vicina agli esperimenti tDCS di Rawji), cioè con l'elettrodo posteriore che si comporta da anodo (+) e quello anteriore che si comporta da catodo (-), la nuova configurazione e quella classica mostrano caratteristiche diverse.

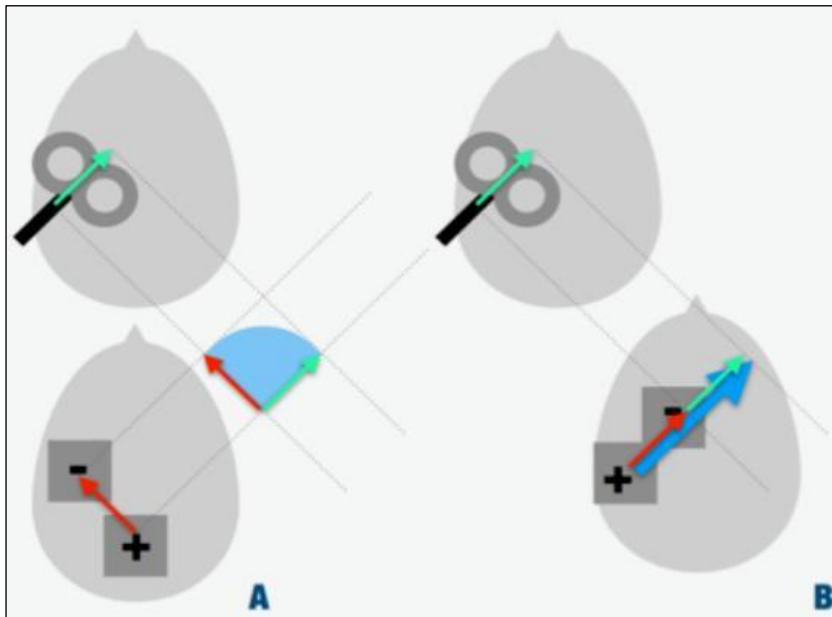


Fig. 7: La Fisica dietro l'uso delle configurazioni classica (A) e nuova (B) della tACS durante un singolo impulso PA TMS a 90° tACS

- Dalla configurazione classica della tACS dovrebbero risultare due vettori di campo elettrico, come visibile nella Figura 7, uno derivante dalla TMS PA (diretto in avanti e verso destra) e l'altro derivante dalla tACS 90° (diretto in avanti e verso sinistra). Dato che non conosciamo l'intensità (o modulo) di nessuno dei due, possiamo affermare che il vettore somma ha intensità e direzione sconosciute (ma la direzione è inclusa tra la direzione delle due componenti).

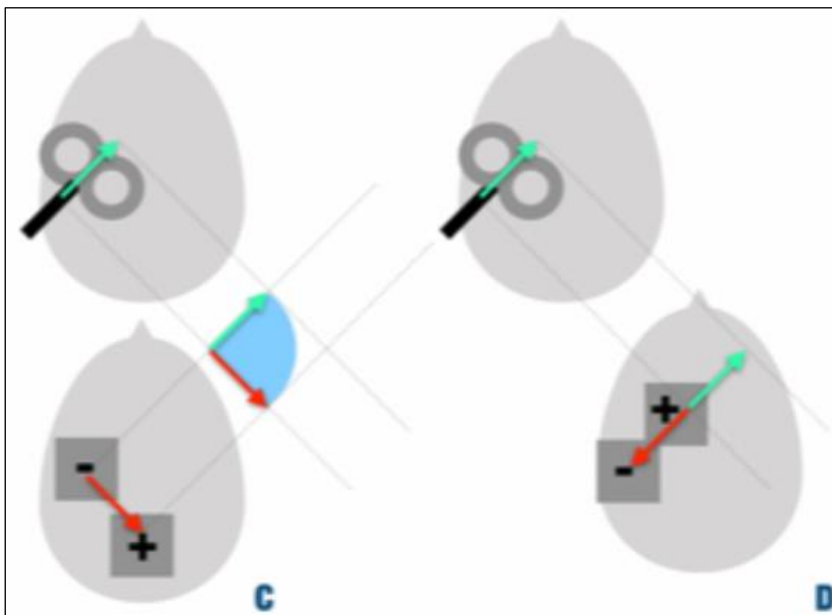


Fig. 8: La Fisica dietro l'uso delle configurazioni classica (C) e nuova (D) della tACS durante un singolo impulso PA TMS a 270° tACS

- Con la nuova configurazione della tACS, invece, la direzione dei due vettori derivati rispettivamente da TMS PA e tACS 90° corrisponde; così il vettore somma ha un'intensità dipendente da quella delle due componenti, ma una direzione conosciuta (la stessa delle due componenti).

Le Figure 8, 9 e 10 mostrano le variazioni dei rispettivi vettori nelle condizioni PA 270°, AP 90° e AP 270°.

Questa potrebbe essere una delle ragioni per cui il nuovo montaggio della tACS dovrebbe modulare l'eccitabilità corticale in maniera più consistente rispetto a quello classico, come effettivamente succede con la tDCS: c'è una variabile importante (la direzione del vettore somma) che è conosciuta.

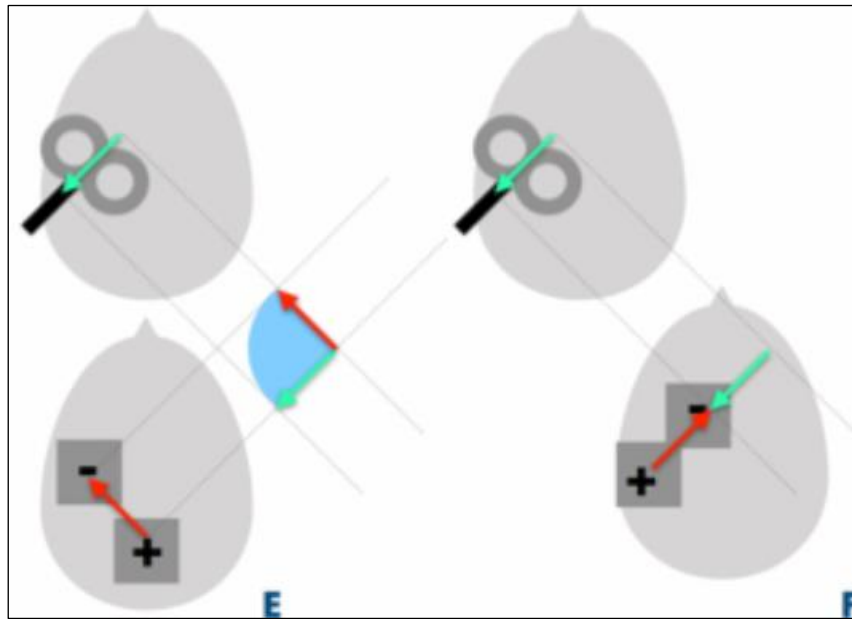


Fig. 9: La Fisica dietro l'uso delle configurazioni classica (E) e nuova (F) della tACS durante un singolo impulso AP TMS a 90° tACS

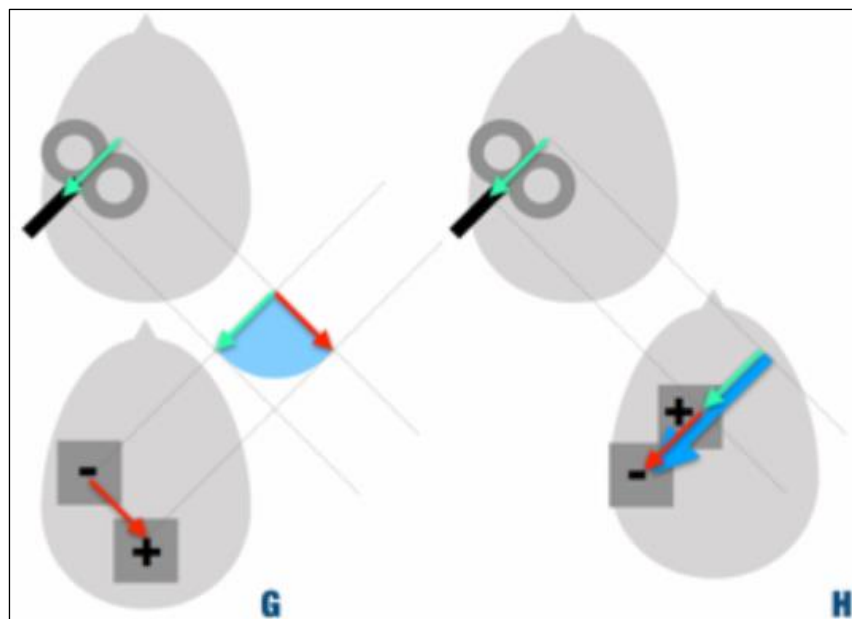


Fig. 10: La Fisica dietro l'uso delle configurazioni classica (G) e nuova (H) della tACS durante un singolo impulso AP TMS a 270° tACS

BIBLIOGRAFIA

1. Merton PA, Morton HB. Stimulation of cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985:1106-7.
3. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 397-401.
4. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449-73.
5. Di Lazzaro V, Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex: Corticospinal activity and the human motor cortex. *J Physiol* 2014; 592: 4115-28.
6. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001; 138: 268-73.
7. Lazzaro VD, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulat* 2008; 1: 345-62.
8. Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC. The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity. *Cereb Cortex* 2013; 23: 1593-605.
9. Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 2013; 7; 317.
10. Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC. Low-Intensity Electrical Stimulation Affects Network Dynamics by Modulating Population Rate and Spike Timing. *J Neurosci* 2010; 30: 15067-79.
11. Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 687.
12. Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS ONE* 2010; 50: e13766.
13. Romei V, Bauer M, Brooks JL, et al. Causal evidence that intrinsic beta-frequency is relevant for enhanced signal propagation in the motor system as shown through rhythmic TMS. *NeuroImage* 2016; 126: 120-30.
14. Hari R. Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends Neurosci* 1997; 20: 44-9.
15. Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting Cortical Activity at Beta-Band Frequencies Slows Movement in Humans. *Curr Biol* 2009; 19: 1637-41.
16. Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, Del Testa M, Rossi A, Rossi S. Frequency-Dependent Tuning of the Human Motor System Induced by Transcranial Oscillatory Potentials. *J Neurosci* 2011; 31: 12165-70.

17. Joundi RA, Jenkinson N, Brittain J-S, Aziz TZ, Brown P. Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance. *Curr Biol* 2012; 22: 403-7.
18. Ali MM, Sellers KK, Frohlich F. Transcranial Alternating Current Stimulation Modulates Large-Scale Cortical Network Activity by Network Resonance. *J Neurosci* 2013; 33: 11262-75.
19. Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Curr Biol* 2014; 24: 333-9.
20. Nakazono H, Ogata K, Kuroda T, Tobimatsu S. Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. *PLOS ONE* 2016; 11: e0162521.
21. Andrea Guerra, Pogosyan A, Nowak M, et al. Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic Inhibition Cancellation During Beta tACS. *Cereb Cortex* 2016; 26: 3977-90.
22. Rawji V. tDCS changes in motor excitability are specific to orientation of current flow. *Brain Stimulat* 2017; 11: 1-10.
23. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
24. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071-107.
25. Klein-Flugge MC, Nobbs D, Pitcher JB, Bestmann S. Variability of Human Corticospinal Excitability Tracks the State of Action Preparation. *J Neurosci* 2013; 33: 5564-72.
26. Vassiliadis P, Grandjean J, Derosiere G, de Wilde Y, Quemener L, Duque J. Using a Double-Coil TMS Protocol to Assess Preparatory Inhibition Bilaterally. *Front Neurosci* 2018; 12: 139.
27. Salinas FS, Lancaster JL, Fox PT. Detailed 3D models of the induced electric field of transcranial magnetic stimulation coils. *Phys Med Biol* 2007; 52: 2879-92.
28. Janssen AM, Oostendorp TF, Stegeman DF. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *J NeuroEngineering Rehabil* 2015; 12: 47.
29. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; 87: 527-70.
30. Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006.
31. American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature: *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 200-2.
32. Eichelbaum S, Dannhauer M, Hlawitschka M, Brooks D, Knösche TR, Scheuermann G. Visualizing simulated electrical fields from electroencephalography and transcranial electric brain stimulation: A comparative evaluation. *NeuroImage* 2014; 101: 513-30.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 27 luglio 2018

Dott. Davide Norata, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Vincenzo Di Lazzaro, Cattedra di Neurologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. John Rothwell, Cattedra di Neurofisiologia, UCL Queen Square Institute of Neurology, Londra

Per la corrispondenza: dav.norata@gmail.com

Tesi di Laurea: “La neuronavigazione nelle stabilizzazioni spinali del distretto toraco-lombare. Innovazione tecnologica in chirurgia spinale mininvasiva”. (Sintesi)

Autore: C. Perrone

Relatore: P. Lunardi

Introduzione

Per stabilizzazione del rachide s'intende la procedura con cui, mediante l'ausilio di mezzi di sintesi come viti e barre in titanio, si elimina un movimento segmentale patologico ed i sintomi ad esso connessi, ottenendo un'osteosintesi che funga da ponte tra i livelli precedentemente mobili.

Tutte le condizioni traumatiche, degenerative, neoplastiche o di osteoporosi che compromettono la stabilità di 2 colonne su 3 (secondo il modello di Denis), trovano indicazione all'intervento di stabilizzazione spinale con posizionamento di viti e barre.

Lo scopo è, dunque, quello di rinforzare il rachide ormai indebolito e di renderlo nuovamente in grado di sopportare il peso corporeo nelle varie attività quotidiane del paziente.

La tecnica più moderna di stabilizzazione vertebrale prevede l'inserimento di viti trans-peduncolari mediante l'uso del neuronavigatore, un'importante innovazione di cui tuttavia, va riscontrata la reale utilità ed efficacia, mediante un'analisi costi benefici¹.

Scopo

L'obiettivo del nostro studio sperimentale è di valutare, sulla base dell'esperienza del Dipartimento di Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata, se la modernizzazione apportata dalla neuronavigazione nella chirurgia di vertebrale strumentata abbia effettivamente conferito un vantaggio, in termini di costo - efficacia, rispetto alla tecnica standard guidata da immagini fluoroscopiche intraoperatorie.

L'unità di Neurochirurgia del Policlinico Tor Vergata utilizza attualmente una tecnica di stabilizzazione spinale in via percutanea con ausilio della neuronavigazione intraoperatoria.

In questo studio retrospettivo caso-controllo abbiamo confrontato i risultati ottenuti mediante l'uso del neuronavigatore con i nostri pregressi risultati tratti dal precedente metodo fluoroscopico.

In particolare, abbiamo comparato gli outcome ottenuti dai due bracci del nostro studio sperimentale: GRUPPO A contiene i pazienti che hanno effettuato un intervento di stabilizzazione con l'ausilio della fluoroscopia, mentre il GRUPPO B contiene i pazienti che hanno subito un intervento di stabilizzazione col supporto innovativo del neuronavigatore.

Materiali e metodi

Tra dicembre 2014 e giugno 2018, un totale di 43 pazienti sono andati incontro, presso il nostro nosocomio, ad intervento di chirurgia spinale per stabilizzazione del rachide mediante l'ausilio di mezzi di sintesi come viti trans-peduncolari e barre in titanio (Tab.1).

Caratteristiche	Valori
Numero di pazienti	43
Numero di viti	230
Sesso:	
• Maschi	21
• Femmine	22
Età:	
• Media	59,19
• Range	19-79
Diagnosi preoperatoria:	
• trauma	26 (60%)
• condizioni degenerative	11 (26%)
• fratture osteoporotiche	2 (5%)
• neoplasie	4 (9%)

Tab.1: riassunto demografico dei pazienti andati incontro a intervento di stabilizzazione

Dodici di loro (GRUPPO A) hanno subito un intervento di stabilizzazione con posizionamento di viti trans-peduncolari per via percutanea mediante l'ausilio della fluoroscopia; trentuno di loro (GRUPPO B) si sono sottoposti allo stesso intervento ma effettuato con l'ausilio del sistema di navigazione intraoperatorio.

Le procedure chirurgiche del gruppo A sono state eseguite da chirurghi esperti della colonna vertebrale, mentre quelle del gruppo B da chirurghi con iniziale esperienza in chirurgia spinale con circa 2 anni di esperienza in generale, di cui un chirurgo con 6 mesi di esperienza clinica specifica sulla navigazione spinale.

Per questo studio è stato utilizzato un fluoroscopio (Philips BV Pulsera) che si combina con i sistemi di navigazione Kick System (BrainLab) e lo strumentario Viper2 e Viper Prime (DePuy Synthes Spine).

Le cartelle cliniche e le immagini sono state esaminate retrospettivamente per documentare età, sesso, diagnosi, livelli di fissazione, complicanze intraoperatorie e postoperatorie e malposizionamento delle viti.

L'accuratezza del posizionamento delle viti peduncolari è stata valutata mediante scansione TC postoperatoria, che tutti i pazienti hanno effettuato non più di tre giorni dopo l'intervento, a differenza di molti altri centri che, basandosi sull'RX post-operatoria, tendono a sottostimare il grado di malposizionamento. Infatti, in generale, in letteratura si attestano bassi tassi di malposizionamento: Hicks et al.² nella loro review hanno riscontrato un mero tasso del 4,2% di malposizionamento di viti peduncolari.

Le violazioni del peduncolo sono state classificate secondo un sistema stabilito³:

1. VITE A RISCHIO (SAR= screw at risk): viti che sporgono medialmente per più di 4 mm, o viti che lateralmente o anteriormente toccano (distanza <1 mm tra la punta della vite e l'organo) strutture anatomiche come l'aorta, la trachea e l'esofago.
2. MALPOSIZIONAMENTO INDETERMINATO (IMP= indeterminate misplacement): le viti sporgono medialmente dai 2 ai 4 mm o viti che lateralmente o anteriormente sono adiacenti (distanza >1-2 mm tra la punta della vite e l'organo) alle strutture anatomiche suddette.
3. MALPOSIZIONAMENTO BENIGNO (BMP= benign misplacement): viti che violano il muro corticale ma che non mettono a rischio alcuna struttura.
4. POSIZIONATE ACCURATAMENTE (AP= accurately placed): viti completamente contenute nel peduncolo.

Quindi:

- GRADO AP (integrità del peduncolo) e GRADO BMP (0-2mm) indicano un corretto posizionamento.
- GRADO IMP (2-4mm) e GRADO SAR (>4mm) sono significativi di misplacement.

Abbiamo, perciò, considerato come "MISPLACEMENT" la violazione dell'integrità della corticale del peduncolo da parte di una vite che potrebbe per questo motivo necessitare di una revisione.

Analisi dei dati

La Tab. 2 riassume le caratteristiche di base dei pazienti sottoposti a posizionamento delle viti con fluoroscopia (GRUPPO A), mentre la Tab. 3 riassume quelle con il sistema di navigazione (GRUPPO B).

Nel gruppo A:

- Erano 6 uomini e 6 donne.
- L'età media dei pazienti era di 58,17 anni (range da 19 anni a 77 anni).

- La diagnosi più comune è stata la patologia traumatica che comprendeva il 50% dei pazienti. Altre diagnosi erano condizioni degenerative (16,67%), tumori (25%) e fratture osteoporotiche (8,33%).
- Durante il periodo di 43 mesi, ci sono state 68 viti posizionate in 12 pazienti con l'uso della fluoroscopia.
- Dei 12 pazienti, 7 (58,34%) sono stati sottoposti a 2 livelli di fissazione, 1 (8,33%) è stato sottoposto a 3 livelli, 3 (25%) sono stati sottoposti a 4 livelli, 1 (8,33%) ha subito un intervento chirurgico a 5 livelli.

Abbiamo constatato che su un totale di 68 viti peduncolari:

- tutte le viti sono state posizionate senza rottura;
- 57 sono risultate accuratamente posizionate (AP);
- 3 hanno avuto un corretto posizionamento anche se non sono perfettamente nel peduncolo (BMP);
- si sono verificati 8 (11,76%) malposizionamenti, tutti localizzati a livello della regione toracica, di cui 3 (37,5%) erano di tipo IMP e 5 (62,5%) di tipo SAR.
- Le violazioni di Grado IMP si sono verificate:
 - nel primo caso in un paziente (EG) che ha subito 2 livelli di fissazione ma la vite D12 sinistra sporge lateralmente;
 - nel secondo e terzo caso trattasi dello stesso paziente (FV) in cui entrambe le viti in D6 risultano sporgenti medialmente (D6 destra) e lateralmente (D6 sinistra).
- Le violazioni di Grado SAR riguardano lo stesso paziente (BL) che ha subito un intervento di stabilizzazione su 4 livelli in cui:
 - D5 sinistra sporge medialmente;
 - D6 sinistra sporge lateralmente avvicinandosi all'aorta;
 - D9 destra e D10 destra sporgono nel canale di 5mm;
 - D10 sinistra sporge lateralmente avvicinandosi all'aorta.

Questo paziente è andato incontro ad intervento di revisione con riposizionamento di tutte le viti a rischio.
- Tre viti sul totale di 68 hanno fatto pull-out:
 - le viti in L3 del paziente GAL si sono mobilizzate dopo 8 giorni dall'intervento perciò sono state revisionate con rimozione delle viti in L3 e stabilizzazione su L2;
 - la paziente GB mobilizzazione della vite D12 destra ha scelto di effettuare l'intervento di revisione presso altra struttura.
- Nessun difetto durale o deficit neurologico si è verificato dopo gli interventi chirurgici.
- Il periodo medio di follow-up era di 8 mesi e variava tra 3 e 18 mesi.

Nel gruppo B:

- Erano 15 uomini e 16 donne.
- L'età media dei pazienti era di 59,58 anni (range da 30 anni a 79 anni).

- La diagnosi più comune è stata la patologia traumatica che comprendeva il 64,52% dei pazienti. Altre diagnosi erano condizioni degenerative (29,03%), tumori (3,23%) e fratture osteoporotiche (3,23%).
- Durante il periodo di 43 mesi, ci sono state 162 viti posizionate in 31 pazienti con l'uso del sistema di neuronavigazione.
- Nei 31 pazienti, 17 (54,84%) sono stati sottoposti a 2 livelli, 8 (25,81%) sono stati sottoposti a 3 livelli, 6 (19,35%) sono stati sottoposti a 4 livelli, nessuno ha subito un intervento chirurgico a 5 livelli.

Abbiamo constatato che su un totale di 162 viti peduncolari inserite:

- tutte le viti sono state posizionate senza rottura;
- 149 sono risultate accuratamente posizionate (AP);
- 6 hanno avuto un corretto posizionamento anche se non sono perfettamente nel peduncolo (BMP);
- si sono verificati 7 (4,32%) malposizionamenti, di cui 6 nella regione toracica e 1 in lombare;
- 6 (85,71%) erano di tipo IMP e solo 1 (14,29%) di tipo SAR;
- Le violazioni di Grado IMP si sono verificate:
 - in un paziente (SR) che ha subito 4 livelli di fissazione ma la vite D8 sinistra sporge medialmente nel canale vertebrale;
 - nel secondo e terzo caso trattasi dello stesso paziente (SAR) andato incontro a stabilizzazione su due livelli, in cui entrambe le viti in D12 risultano sporgenti lateralmente;
 - la quarta violazione (paziente PA) su un totale di 3 livelli di fissazione riguarda la vite D11 sinistra, la quale sporge medialmente;
 - la quinta e la sesta violazione si trovano nello stesso paziente (MAG) in cui su 4 livelli di fissazione, le viti D12 e L1 sinistre sporgono lateralmente.
- L'unica violazione di Grado SAR riguarda la paziente (LP) che ha subito un intervento di stabilizzazione su 2 livelli in cui la vite destra in D12 sporge nel canale midollare per più di 4mm. Questa paziente non è andata incontro ad intervento di revisione poiché fortunatamente è stato un malposizionamento clinicamente muto, perciò, si è preferito non reintervenire.
- In questo gruppo di pazienti non c'è stato alcun pull-out.
- Nessun difetto durale o deficit neurologico si è verificato dopo gli interventi chirurgici.
- Il periodo di follow-up è ancora in corso.

CARATTERISTICHE	VALORI		
N. PAZIENTI	12		
N. VITI	68		
SESSO	MASCHI	6	50,00%
	FEMMINE	6	50,00%
ETA'	MEDIA	58,17	
	RANGE	19-77	
DIAGNOSI	TRAUMA	6	50,00%
	CONDIZIONI DEGENERATIVE	2	16,67%
	FRATTURA OSTEOPOROTICA	1	8,33%
	NEOPLASTICO	3	25,00%
LAMINECTOMIA	SI	7	
	NO	5	
DURATA INTERVENTO	MEDIA	4:25	
ACCURATEZZA	AP	57	83,82%
	BMP	3	4,41%
	IMP	3	4,41%
	SAR	5	7,35%
REGIONE	TORACICA	2	17%
	TORACO-LOMBARE	6	50%
	LOMBARE	3	25%
	LOMBO-SACRALE	1	8%
LIVELLI DI FISSAZIONE	2	7	58,34%
	3	1	8,33%
	4	3	25%
	5	1	8,33%

Tab. 2: riassunto demografico dei pazienti con FLUOROSCOPIA

CARATTERISTICHE	VALORI		
N. PAZIENTI	31		
N. VITI	162		
SESSO	MASCHI	15	48,39%
	FEMMINE	16	51,61%
ETA'	MEDIA	59,58	
	RANGE	30-79	
DIAGNOSI	TRAUMA	20	64,52%
	CONDIZIONI DEGENERATIVE	9	29,03%
	FRATTURA OSTEOPOROTICA	1	3,23%
	NEOPLASIA	1	3,23%
LAMINECTOMIA	SI	9	
	NO	22	
DURATA INTERVENTO	MEDIA	3:25	
ACCURATEZZA	AP	149	
	BMP	6	
	IMP	6	
	SAR	1	
REGIONE	TORACICA	2	6,45%
	TORACO-LOMBARE	15	48,39%
	LOMBARE	10	32,26%
	LOMBO-SACRALE	4	12,90%
LIVELLI DI FISSAZIONE	2	17	54,84%
	3	8	25,81%
	4	6	19,35%

Tab. 3: riassunto demografico dei pazienti con NEURONAVIGATORE

Discussione

Il nostro approccio in entrambi i gruppi è stato di tipo percutaneo, che rispetto alla chirurgia open ha apportato diversi vantaggi: un'incisione cutanea più piccola, minori perdite ematiche, una degenza ospedaliera minore con mobilizzazione possibile già in seconda giornata postoperatoria e una degenza complessiva spesso di solo due o tre giorni, meno algie nel postoperatorio, una convalescenza minore rispetto alla chirurgia convenzionale a "cielo aperto" grazie al minor danno muscolare arrecato.

Grazie all'uso della fluoroscopia, la frequenza del mal posizionamento delle viti è diminuita, ma si assesta comunque tra il 12% e il 21%⁴.

I nostri dati hanno mostrato che la navigazione fornisce maggiore accuratezza nel posizionamento delle viti peduncolari rispetto al metodo convenzionale, soprattutto in regione toracica, rimanendo comunque in linea con la letteratura.

Nel nostro studio abbiamo comparato i risultati di accuratezza, per singola regione vertebrale, del gruppo A con quelli del gruppo B. Ciò che abbiamo riscontrato è che nella regione LOMBARE i risultati di accuratezza sono molto simili tra i due gruppi e questo è giustificato dal fatto che l'inserimento di viti peduncolari in questa regione è più facile per i chirurghi rispetto a quella toracica in cui i peduncoli sono più stretti. È proprio nella regione toracica, invece, che abbiamo riscontrato una netta prevalenza di accuratezza nel gruppo B: con fluoroscopia su 30 viti posizionate in regione toracica solo 20 sono risultate accuratamente posizionate (66,67%) (Tab. 4 e grafico A); con neuronavigatore su 56 viti posizionate in regione toracica, 46 sono state accuratamente posizionate (82,14%) (Tab. 5 e grafico B).

Anche se i due bracci caso – controllo non sono perfettamente bilanciati per numero di pazienti (si noti che il numero di viti messe con neuronavigatore è più del doppio rispetto a quello con fluoroscopia) comunque i tassi sono stati standardizzati e riportati in percentuale perciò resta una sostanziale differenza del 15,47% tra i due gruppi che ci consente di affermare la migliore precisione apportata dal neuronavigatore almeno in regione toracica (Grafici C e D).

	AP	BMP	IMP	SAR	%AP	%BMP	%IMP	%SAR	%(AP+BMP)	%(IMP+SAR)
TORACICA	20	2	3	5	66,67%	6,67%	10,00%	16,67%	73,33%	26,67%
LOMBARE	33	1	0	0	97,06%	2,94%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
SACRALE	4	0	0	0	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tab. 4: grado di accuratezza per regione vertebrale nei pazienti trattati con FLUOROSCOPIA (gruppo A)

	AP	BMP	IMP	SAR	%AP	%BMP	%IMP	%SAR	%(AP+BMP)	%(IMP+SAR)
TORACICA	46	4	5	1	82,14%	7,14%	8,93%	1,79%	89,29%	10,71%
LOMBARE	96	2	1	0	96,97%	2,02%	1,01%	0,00%	98,99%	1,01%
SACRALE	7	0	0	0	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tab. 5: grado di accuratezza per regione vertebrale nei pazienti trattati con NEURONAVIGATORE (gruppo B).

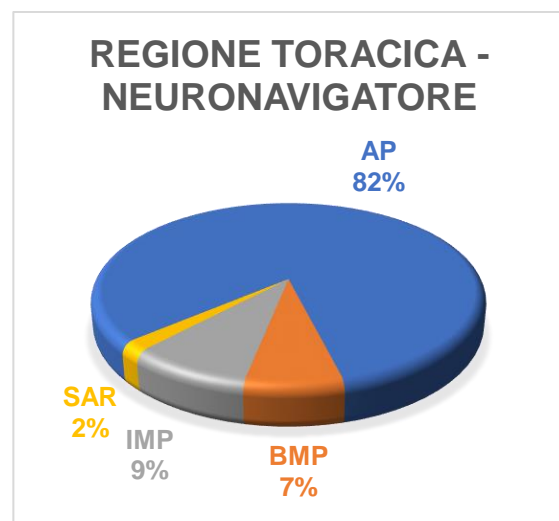
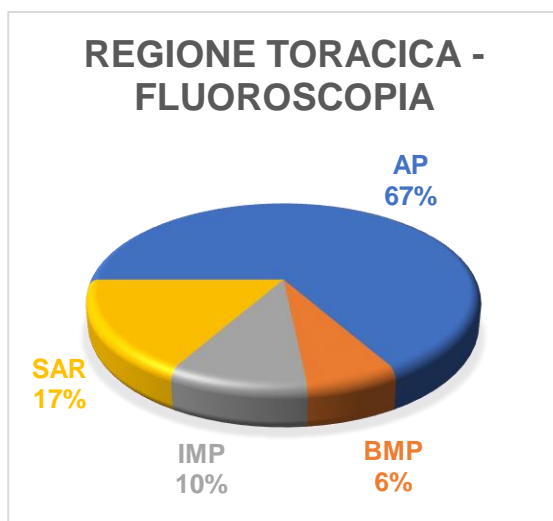


Grafico A: relativo ai dati riportati in Tab. 4

Grafico B: relativo ai dati riportati in Tab. 5

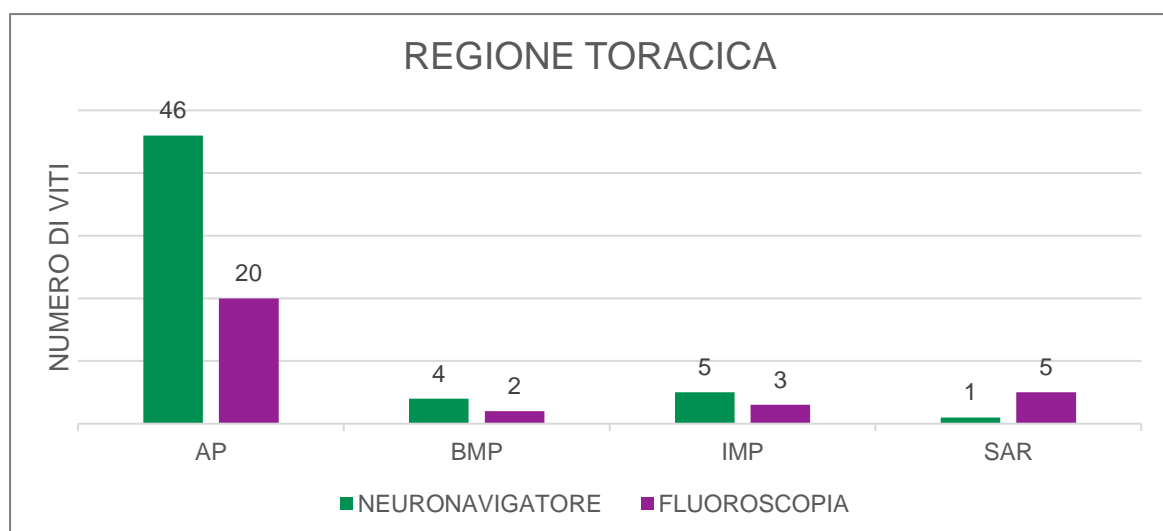


Grafico C: comparazione NEURONAVIGATORE VS FLUOROSCOPIA nella regione toracica

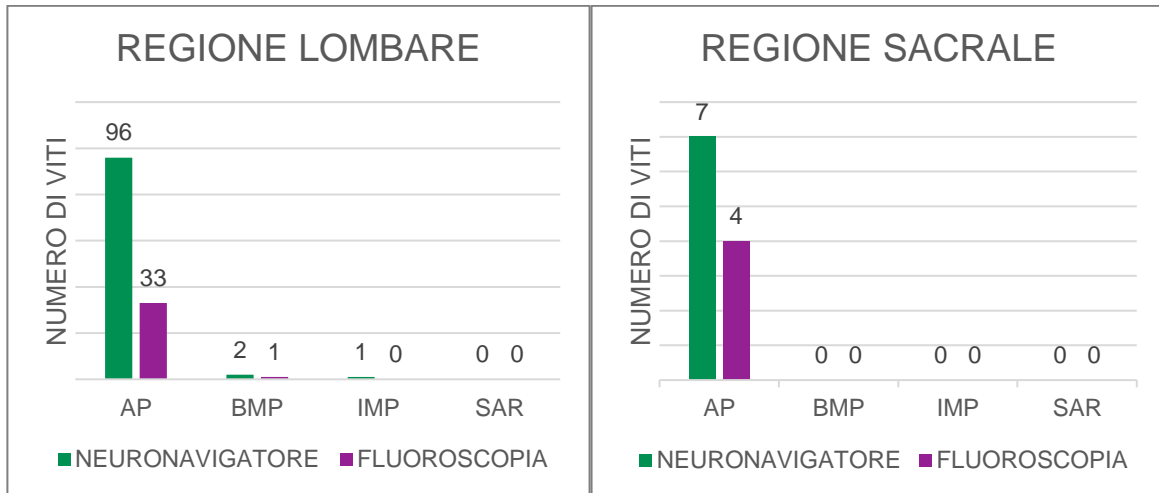


Grafico D: comparazione NEURONAVIGATORE VS FLUOROSCOPIA nelle regioni lombare e sacrale

Possiamo anche notare come aumentando il numero di viti posizionate con neuronavigatore aumenta anche l'accuratezza e questa constatazione ci riporta ad un altro punto chiave dell'uso del neuronavigatore: la curva d'apprendimento.

I componenti della curva di apprendimento comprendono la capacità di dirigere gli strumenti basandosi su immagini visualizzate su uno schermo, la capacità di replicare le manovre mentre si posiziona la strumentazione, nonché di adottare e sviluppare una tecnica adeguata durante l'utilizzo della tecnologia guidata dall'immagine, ma soprattutto di capire quando la navigazione è affidabile e quando affidarsi alla scopia o ad altre tecniche. La capacità dei chirurghi di adattarsi all'uso di questa tecnologia può dipendere dal fatto che loro siano cresciuti giocando ai videogiochi. Rosser et al. è stato in grado di correlare il completamento più veloce e gli errori ridotti negli interventi laparoscopici quando i chirurghi avevano un background di oltre 3 ore a settimana di videogiochi⁵.

Trattandosi di una tecnica innovativa, in cui nessuno dei medici del nostro Reparto aveva avuto esperienza e di cui solo uno degli operatori (Dott. Umana) aveva un'esperienza clinica di 6 mesi, la nostra tecnica di apprendimento per l'inserimento di viti trans-peduncolari in neuronavigazione si è perfezionata progressivamente, traendo insegnamento da ogni singolo caso clinico.

Un altro importante vantaggio è stato la ridotta esposizione ai raggi X: gli interventi condotti in fluoroscopia espongono il paziente ma soprattutto gli operatori ad una grande quantità di radiazioni.

L'esposizione professionale giornaliera alle radiazioni può portare a dosi cumulative elevate nel corso della vita. Sebbene un attivo chirurgo spinale possa ancora rimanere al di sotto dei limiti annuali di esposizione professionale con le dosi di radiazioni riportate, qualsiasi riduzione delle stesse sarebbe auspicabile. Ciò è di fondamentale importanza poiché gli effetti a lungo termine di un'esposizione cronica di basso grado non sono ancora accertati ma sembrerebbe aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro⁶.

Utilizzando la tecnica di navigazione, l'esposizione alle radiazioni è stata riscontrata esclusivamente durante le seguenti circostanze:

- La verifica del livello spinale all'inizio della procedura.
- La verifica del corretto posizionamento delle viti.
- Il controllo finale del corretto posizionamento delle viti e delle barre.

Utilizzando la tecnica a mano libera, il team chirurgico è stato esposto durante i seguenti casi:

- Marcatura del livello all'inizio della procedura.
- Durante tutto il tempo chirurgico d'impianto delle viti peduncolari.
- Durante l'impianto delle barre.
- Il controllo finale del corretto posizionamento.

Per motivi strutturali non abbiamo modo di quantificare l'effettiva dose di radiazioni assorbite dal nostro team chirurgico, per questo motivo ci rifacciamo a quanto già studiato da Villard et al. e riportato nel suo articolo, in cui compara l'esposizione alle radiazioni ionizzanti per i chirurghi che adottano tecniche di stabilizzazione lombare navigate e non.

L'esposizione alle radiazioni del chirurgo è stata da Villard misurata con dosimetri digitali posti a livello dell'occhio, del torace e dell'avambraccio dominante.

Le dosi cumulative erano 25 contro 270 μSv ($P < 0,007$) per il torace; 17 contro 96 μSv ($P < 0,001$) per l'occhio; e 15 contro 106 μSv ($P < 0,008$) per l'avambraccio nei gruppi navigati rispetto a quelli non navigati, rispettivamente⁷.

La dose di radiazioni accumulata per il chirurgo è quindi significativamente più alta nel gruppo non navigato: questo è quindi un ulteriore vantaggio che rende ragionevole l'uso della navigazione ogni volta che è possibile.

Uno dei limiti del nostro neuronavigatore è la differenza di accuratezza tra destra e sinistra: il nostro sistema di neuronavigazione è maggiormente accurato nel posizionamento di viti trans-peduncolari sul versante destro. Questo potrebbe spiegarsi col fatto che il neuronavigatore viene posizionato sul lato destro del tavolo operatorio perciò esiste una potenziale inaccuratezza con l'aumento della distanza dal lettore ottico, come si può evincere dai risultati della nostra casistica (Tab. 6 e 7; Grafico E).

Lo svantaggio principale del sistema di neuronavigazione è il suo costo elevato rispetto ai precedenti metodi conservativi, ma l'uso multidisciplinare aumenta l'utilizzo del sistema e può quindi migliorare l'efficienza in termini di costi. A nostro avviso, la diminuzione dei tassi di malposizionamento della chirurgia spinale, con l'uso del sistema di neuronavigazione, può a lungo andare ammortizzare i costi.

	AP	BMP	IMP	SAR	%AP	%BMP	%IMP	%SAR	%(AP+BMP)	%(IMP+SAR)
TORACICA	24	2	1	1	85,71%	7,14%	3,57%	3,57%	92,86%	7,14%
LOMBARE	49	0	0	0	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
SACRALE	3	0	0	0	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tab. 6: accuratezza viti di DESTRA con neuronavigatore

	AP	BMP	IMP	SAR	%AP	%BMP	%IMP	%SAR	%(AP+BMP)	%(IMP+SAR)
TORACICA	22	2	4	0	78,57%	7,14%	14,29%	0,00%	85,71%	14,29%
LOMBARE	47	2	1	0	94,00%	4,00%	2,00%	0,00%	98,00%	2,00%
SACRALE	4	0	0	0	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tab. 7: accuratezza viti di SINISTRA con neuronavigatore

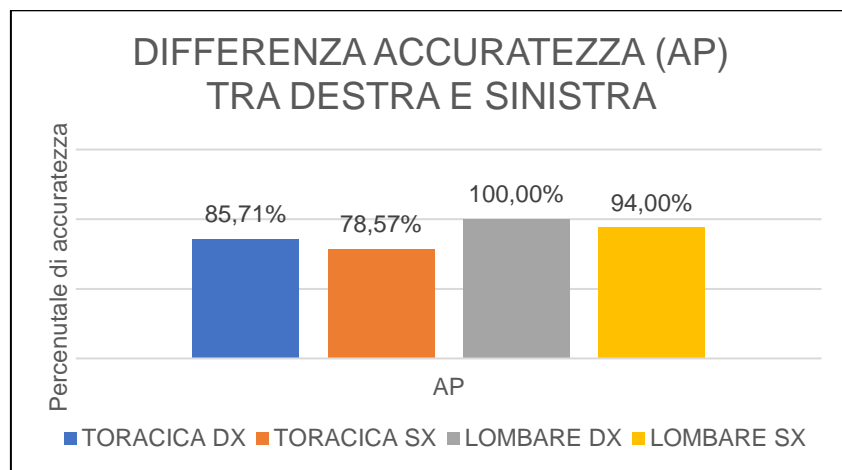


Grafico E: comparazione dx-sx neuronavigatore

Risultati

Nel periodo di sperimentazione durato 43 mesi, sono state valutate un totale di 230 viti in 43 pazienti. La chirurgia di stabilizzazione è stata eseguita nella regione lombosacrale in 5 (12%) pazienti, regione lombare in 13 (30%) pazienti, regione toraco-lombare in 21 (49%) pazienti e regione toracica in 4 (9%) pazienti. Delle 230 viti, tutte (100%) sono state posizionate senza rottura ma tre di esse (1,30%), appartenenti interamente al gruppo A, hanno fatto pull-out a distanza di qualche settimana

dall'intervento. I malposizionamenti che hanno determinato delle violazioni importanti (Grado SAR) tali da poter richiedere un intervento di revisione sono stati in totale 6 (2,61%) di cui solo 1 appartenente al gruppo B (0,61% sul totale delle stabilizzazioni neuronavigate), mentre gli altri 5 rappresentano il 7,35% sul totale delle viti posizionate con fluoroscopia. Già solo da questo dato statistico si può notare come il grado di accuratezza sia nettamente migliorato con l'uso del sistema di neuronavigazione. Il risultato significativo che si evince dalla nostra casistica è che il rischio di malposizionamento si è ridotto del 14,95% con l'uso del neuronavigatore, considerando come malposizionamento la somma delle viti IMP e SAR (Tab. 8).

Nessun difetto durale o deficit neurologico si è verificato dopo gli interventi chirurgici in entrambi i gruppi.

Per tre pazienti del gruppo A è stata posta l'indicazione di reintervento: due per pull-out di una vite e uno per viti a rischio di lesione vascolare. Una paziente non ha dato il consenso all'intervento mentre gli altri due sistemi di stabilizzazione sono stati revisionati con successo.

Non c'è stata alcuna necessità di reintervento tra i pazienti del gruppo B.

	%(IMP+SAR)
FLUOROSCOPIA	26,67%
NEURONAVIGATORE	11,72%

Tabella 8: Differenza fluoroscopia-neuronavigatore per percentuale malposizionamento

Conclusioni

Il nostro obiettivo era quello di valutare se il sistema di neuronavigazione sia uno strumento promettente per migliorare l'accuratezza del posizionamento di viti trans-peduncolari negli interventi di stabilizzazione della colonna vertebrale.

La navigazione guidata dalle immagini non può sostituire l'esperienza tecnica e l'addestramento dei chirurghi, ma è un utile complemento per aumentare la precisione soprattutto nei casi chirurgici complessi, nei pazienti con anatomia alterata, nei casi in cui non è possibile ottenere una soddisfacente visualizzazione fluoroscopica intraoperatoria (livelli toracici, grave osteoporosi etc.).

Il nostro approccio chirurgico mininvasivo, in particolar modo percutaneo, associato alla disponibilità di questa tecnologia avanzata, ha mostrato dei grossi vantaggi nell'ambito delle stabilizzazioni toraco-lombari, soprattutto se rapportato al nostro precedente approccio, sempre percutaneo, ma guidato da fluoroscopia.

La navigazione della colonna vertebrale offre maggiore sicurezza e una guida più accurata per il posizionamento delle viti trans-peduncolari nelle procedure chirurgiche minimamente invasive avanzate, riducendo la necessità di raggi X intraoperatori e quindi l'esposizione alle radiazioni al paziente e alla squadra chirurgica.

Inoltre, abbiamo constatato, mediante TC post-operatoria, un minor tasso di malposizionamenti e, di conseguenza, una pressoché annullata necessità di revisione degli impianti di stabilizzazione nel gruppo operato con l'ausilio del neuronavigatore.

Il risultato significativo che si evince dalla nostra casistica è che il rischio di malposizionamento si è ridotto del 14,95% con l'uso del neuronavigatore.

Quindi, l'introduzione del sistema di neuronavigazione, secondo la nostra esperienza, ha effettivamente aumentato la precisione del posizionamento della vite peduncolare e ha conseguentemente ridotto le complicanze causate da errato posizionamento della vite.

Anche se non c'è una vera e propria rilevanza statistica data la scarsa quantità di elementi maturati, attraverso i nostri attuali studi siamo comunque in grado di delineare un trend di andamento evolutivo positivo grazie all'uso del neuronavigatore, ponendoci comunque in linea con altri dati già riportati in letteratura.

Studi multicentrici su grandi statistiche sono indispensabili per acquisire evidenze cliniche più chiare sull'efficienza e i limiti della chirurgia al fine di ottenere maggiore beneficio.

Oltre a quanto già detto, relativamente ai costi, sottolineiamo come il neuronavigatore sia un requisito fondamentale, indispensabile per poter effettuare chirurgia cerebrale anche dal punto di vista medico-legale. Pertanto, non è necessario acquistare la macchina ma solamente un software dedicato. Inoltre, il costo reale della navigazione spinale è estremamente limitato rispetto ai benefici clinici offerti da tale tecnologia. Ci auguriamo, perciò, di mantenere questo standard nel tempo così da poter confermare i dati fin qui raccolti circa la superiorità statistica, soprattutto per grado di accuratezza, del neuronavigatore rispetto alla fluoroscopia, tale da renderne giustificato l'acquisto da parte di un'Azienda Ospedaliera.

Future applicazioni nella chirurgia spinale

Tutti i sistemi di navigazione visti finora utilizzano lo schermo del computer per presentare le informazioni di navigazione, cosicché i chirurghi sono costretti a spostare continuamente l'attenzione tra il sito di lavoro effettivo e lo schermo del computer; chiaramente ciò risulta scomodo e incide sulla continuità della chirurgia.

È proprio su quest'ultimo punto che l'ingegneria ha lavorato negli ultimi anni, sviluppando la tecnologia Augmented Reality (AR). AR è un sistema integrato di elaborazione delle immagini e nel sistema AR, oggetti reali e oggetti virtuali (generati dal computer) sono combinati in un ambiente reale⁸. Il chirurgo, posizionato lontano dal tavolo e dal campo sterile, sarà equipaggiato con una cuffia e una visiera; sincronizzando gli studi di imaging preoperatorio con la piattaforma AR, la visiera può proiettare sul paziente le strutture bersaglio - un tumore, un aneurisma o un livello spinale specifico - per la visualizzazione diretta, di conseguenza può migliorare la precisione operativa (ad esempio durante la misurazione e la distrazione delle barre).

Da ciò si può evincere come il sistema di navigazione chirurgica basato su AR abbia un enorme potenziale applicativo in neurochirurgia. È in atto una collaborazione tra uno degli operatori (Dott. Umana), membro dell'Advisory Board di una promettente start-up di VSI "virtual surgery intelligence" (ApoQlar), affinché il nostro Centro possa diventare uno dei primi Reparti a sperimentare questa tecnologia. È probabile che un'ampia

collaborazione tra aziende biotecnologiche e chirurghi spingerà il nostro campo verso queste proiezioni per espandere la nostra capacità di intervento minimamente invasivo⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Sutter M, Eggspuehler A, Grob D, et al. The diagnostic value of multimodal intraoperative monitoring (MIOM) during spine surgery: a prospective study of 1.017 patients. *Eur Spine J* 2007; 16 (Suppl. 2): 162-70.
2. Hicks JM, Singla A, Shen FH, Arlet V. Complications of pedicle screw fixation in scoliosis surgery: a systematic review. *Spine* 2010; 35: E465-70.
3. Sarwahi V, Wendolowski SF, Gecelter RC, et al., Are We Underestimating the Significance of Pedicle Screw Misplacement? *Spine* 2016; 41: E548-E555.
4. Laine T, Mäkitalo K, Schlenzka D, Tallroth K, Poussa M, Alho A. Accuracy of pedicle screw insertion: A prospective CT study in 30 low back patients. *Eur Spine J* 1997; 6: 402-5.
5. Rosser JC Jr, Lynch PJ, Cuddihy L, Gentile DA, Klonsky J, Merrell R. The impact of video games on training surgeons in the 21st century. *Arch Surg* 2007; 142: 181-6.
6. Mroz TE, Abdullah KG, Steinmetz MP, et al. Radiation exposure to the surgeon during percutaneous pedicle screw placement. *Spinal Disord Tech* 2011; 24: 264-7.
7. Villard J, Ryang YM, Demetriades AK, et al. Radiation exposure to the surgeon and the patient during posterior lumbar spinal instrumentation: a prospective randomized comparison of navigated versus non-navigated freehand techniques. *Spine* 2014; 39: 1004-9.
8. Chen X, Xu L, Wang Y, et al. Development of a surgical navigation system based on augmented reality using an optical see-through head-mounted display. *J Biomed Informatics* 2015; 55: 124-31.
9. Madhavan K, Kolcun JPG, Chieng LO, Wang MY. Augmented-reality integrated robotics in neurosurgery: are we there yet? *Neurosurg Focus* 2017; 42: E3.

Dott.ssa Chiara Perrone, Corso di Laurea Magistrale a Ciclo in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

Prof. Pierpaolo Lunardi, Cattedra di Neuroscienze, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

Per la corrispondenza: albykiara@gmail.com

Tesi di Laurea: “La concentrazione sierica di Vedolizumab è predittiva degli outcome clinici ed endoscopici nella malattie infiammatorie intestinali”. (Sintesi)

Autore: V. Solitano

Relatore: A. Gasbarrini

Correlatore: A. Armuzzi

1. Introduzione e background

L'introduzione dei farmaci biologici nella terapia delle IBD (“Inflammatory Bowel Disease”) ha rappresentato una svolta nella gestione dei pazienti affetti da Malattia di Crohn (MC) e Rettocolite ulcerosa (RCU), sebbene l'utilizzo di questi anticorpi monoclonali non sia banale e richieda un attento monitoraggio da parte dei clinici, sia in termini di sicurezza e di effetti collaterali che in termini di efficacia. Dalla necessità di intraprendere la terapia al fine di raggiungere outcome sempre più ambiziosi come il *mucosal healing*, ovvero la guarigione della mucosa riscontrabile all'endoscopia, deriva l'applicazione del monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, ovvero Therapeutic Drug Monitoring) nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Il TDM fu per la prima volta introdotto per il dosaggio delle concentrazioni dei farmaci ad intervallo terapeutico ristretto come alcuni antiepilettici e la digossina e, ad oggi, viene sfruttato in molti centri anche per il dosaggio delle concentrazioni dei farmaci biologici.

Per questa ultima classe di farmaci, ciò che risulta essere fondamentale è dato dalla rilevazione sia delle concentrazioni sieriche di valle del farmaco, ovvero di quelle concentrazioni minime che si riscontrano prima dell'infusione successiva (*trough levels*, TL), sia degli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) che possono svilupparsi a causa di un certo grado di immunogenità. Il dosaggio dei TL e degli ADA si inserisce, dunque, in un contesto di una medicina che mira a diventare *Precision Medicine*, costruita su misura in base alle condizioni del singolo paziente, in ogni momento nel corso del trattamento. Per quanto riguarda i farmaci anti-TNF α , numerose evidenze^{1, 2} hanno dimostrato che valori maggiori di TL fossero correlati ad elevati tassi di remissione clinica e di miglioramento del quadro endoscopico. Al contempo, il riscontro di anticorpi anti farmaco aventi la capacità di neutralizzare il principio attivo, assume un valore predittivo di *failure* del trattamento a lungo termine^{3, 4}.

Nell'ambito della pratica clinica, i saggi chimici restituiscono al clinico valori di TL e ADA, che è necessario siano interpretati correttamente e contestualizzati alla clinica del singolo paziente.

Ad esempio, alcuni pazienti potrebbero rispondere in maniera subottimale per motivi farmacocinetici legati ad una concentrazione insufficiente dell'agente terapeutico; oppure nonostante i livelli adeguati di farmaco, per ragioni di farmacodinamica, il target molecolare che si tenta di contrastare non è adatto alle vie pro-infiammatorie espresse in modo aberrante dal singolo individuo. Se nel primo caso descritto bisognerà valutare le cause di una farmacocinetica inadeguata, come la presenza di anticorpi neutralizzanti o un

dosaggio insufficiente, nel secondo caso la strategia migliore è quella di cambiare bersaglio molecolare. Secondo uno schema di intervento proposto recentemente da Vande Casteele et al⁵ in una review sul ruolo del TDM (Fig. 1), in presenza di perdita di risposta, è necessario valutare in primis i TL. Se questi sono nel range terapeutico e non vi sono ADA rilevabili, è opportuno lo switch verso un'altra classe farmacologica; uno switch nell'ambito della stessa classe farmacologica con l'aggiunta o meno di un immunosoppressore sarebbe stata indicato se si fossero riscontrati ADA. Qualora i TL risultino subottimali, le scelte sono guidate dalla presenza o meno degli ADA. Nel primo caso, il fallimento della terapia è riconducibile alla neutralizzazione del farmaco o alla sua accelerata clearance per la formazione di immunocomplessi: si può optare per la *dose escalation* se gli ADA sono bassi o cambiare farmaco e aggiungere un immunosoppressore se i livelli sono alti. Infine, nel secondo caso, cioè in assenza di anticorpi anti-farmaco è necessario accorciare l'intervallo tra le somministrazioni o attuare una *dose escalation* per riportare i TL nel range terapeutico.

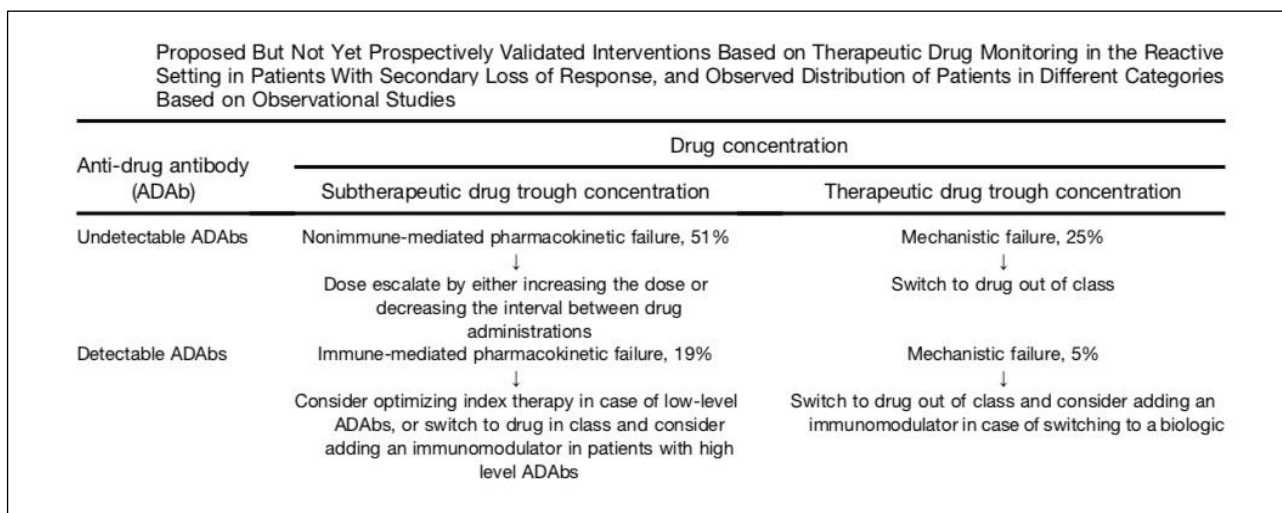


Fig. 1: Proposta di schema di intervento nei pazienti con perdita di risposta secondaria basata su un approccio di TDM reattivo. *Fonte:* Vande Casteele et al. *Gastroenterology*, 2017; Vol. 153, n. 3.

I vantaggi di una strategia di gestione come questa sono messi in evidenza dal RCT TAXIT⁶ (*Trough Concentration-Adapted Infliximab Treatment*) che ha testato l'efficacia del TDM in confronto alla strategia di modificazione della terapia sulla base della clinica riferita dai pazienti, concludendo come il gruppo sottoposto a TDM andasse incontro a tassi minori di recidiva e dallo studio di Steenholdt et al.⁷, in cui la *dose escalation* basata sul TDM consentiva un risparmio del 34% rispetto a quella basata sulla clinica, sebbene i tassi di risposta fossero comparabili nei due gruppi (17% vs. 7%; p = 0,018).

Un argomento controverso riguarda il ruolo del *proactive drug monitoring*, consistente nel dosaggio dei TL e degli ADA di routine, indipendentemente dalla risposta clinica, nel tentativo di anticipare e di evitare peggioramenti sia clinici che endoscopici. Gli unici trial che sono stati condotti non hanno evidenziato differenze in termini di remissione clinica e biochimica, ma le analisi post-hoc suggeriscono una relazione forte tra i valori di

TL tra la settimana 4 e la 14 e l'eventuale raggiungimento della remissione clinica e del *mucosal healing*. Nella review sopracitata di Vande Casteele et al. del 2017, il *proactive TDM* sarebbe verosimilmente di aiuto durante la fase di induzione per una precoce ottimizzazione della terapia, per quanto siano indispensabili dati provenienti da studi prospettici ed interventistici.

Papamichael e altri autori⁸ nello stesso anno hanno confrontato in uno Studio multicentrico, ma retrospettivo, il *proactive drug monitoring* con il *reactive monitoring*, effettuato solo in caso di perdita di risposta, riscontrando outcome clinici migliori con il primo approccio: maggiore la durata della terapia, minori i tassi di chirurgia e ospedalizzazione, minore il tasso di immunogenicità e di reazioni avverse infusione relate.

Dunque, se la strategia del TDM è diventata uno standard per quanto riguarda la gestione dei pazienti in terapia con anti-TNF α in particolare di quelli che assistono ad una perdita di risposta, i dati relativi al TDM di Vedolizumab (VDZ) sono ancora pochi ed il ruolo di questo approccio non del tutto chiarito.

La misurazione delle concentrazioni sieriche a valle di Vedolizumab (VTL, Vedolizumab Trough Levels) e degli anticorpi anti-farmaco (AVA, Anti-Vedolizumab antibodies) non può prescindere dalla comprensione delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di questo agente biologico, avente delle peculiarità che lo rendono diverso dagli anti-TNF α . Innanzitutto, Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1, che lega selettivamente un epitopo formato dal dimero dell'integrina $\alpha 4\beta 7$, bloccando in tal modo il legame a MAdCAM-1 e la conseguente adesione e migrazione linfocitaria.

Per quanto riguarda la farmacocinetica, i dati provengono per lo più da analisi post hoc degli studi di fase I, II e III⁹: le concentrazioni di VDZ non aumentano in presenza di una terapia di combinazione con immunosoppressori non incrementa in livelli di VDZ a differenza di quanto avviene con gli anti-TNF α e l'immunogenicità di questo anticorpo monoclonale si è dimostrata scarsa. Inoltre la clearance di VDZ risente dei bassi livelli di albumina, del carico infiammatorie della malattia e della precedente terapia con anti-TNF α .

Se per gli anti-TNF α sono stati definiti valori precisi di TL e soglie di identificazione degli ADA, per quanto riguarda VDZ i dati provengono per lo più da analisi post-hoc dei trial di registrazione e da pochi studi osservazionali.

Dati provenienti da GEMINI 1¹⁰ in pazienti con RCU mostrano come, nella fase di induzione, i VTL nel quarto quartile (Q4, 35,7–140 $\mu\text{g/ml}$) in confronto a quelli del primo (Q1, 0–17,1 $\mu\text{g/ml}$) si associno a tassi maggiori di risposta e remissione clinica alla settimana 6. Anche dalle analisi dei dati di GEMINI 2¹¹, in pazienti con MC, VTL più alti correlavano con tassi maggiori di risposta e remissione alla settimana 6 (Fig. 2). Successivamente, le analisi sono state finalizzate all'identificazione di soglie precise di VTL per le quali vi fossero differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato e quello di controllo.

È emerso che i VTL alla settimana 6 $\leq 17,1 \mu\text{g/ml}$ e $\leq 16,0 \mu\text{g/ml}$, rispettivamente in GEMINI 1 e 2, si associassero a tassi di remissione clinica simili tra il gruppo sottoposto a trattamento e quello di controllo.

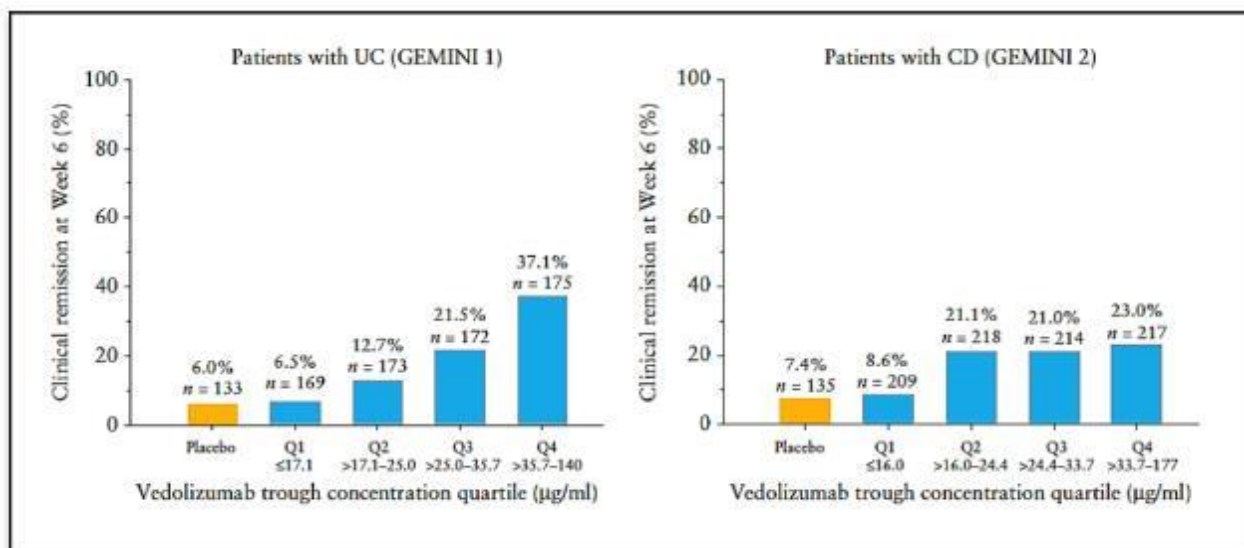


Fig. 2: Percentuale dei pazienti in remissione clinica alla settimana 6 in relazione ai valori di VTL in fase di induzione, espressi in quartili. *Fonte:* Rosario M, et al. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinetics* 2017; 56: 1287-1301.

2. Il disegno di Studio

2.1 Lo scopo

Forti delle evidenze in favore del TDM in corso di trattamento con anti-TNF α e basandosi sui pochi dati presenti in letteratura riguardo a VDZ, il nostro Studio si poneva come obiettivo dello Studio quello di investigare le relazioni tra i VTL misurati alle settimane 6, 10, 14 con outcome clinici, biochimici ed endoscopici sia a breve che a lungo termine, al fine di prendere in esame le possibilità che una strategia di TDM possa offrire in corso di terapia con un farmaco biologico anti-integrina.

Il follow-up mediano di 59 settimane consentiva inoltre di valutare la risposta endoscopica a quasi un anno dall'induzione e gli outcome clinici in fase di mantenimento.

2.2 I metodi

2.2.1 Studio di popolazione

In questo Studio osservazionale, longitudinale e prospettico si arruolavano tutti i pazienti con diagnosi di IBD (RCU e MC) che avessero fallito una o più terapie standard (corticosteroidi, immunosoppressori, farmaci biologici anti-TNF α) e che avessero iniziato quindi la terapia con Vedolizumab in linea con le indicazioni AIFA relative a questo agente terapeutico.

Tutti i pazienti erano seguiti presso l'unità operativa complessa di Medicina interna e Gastroenterologia del complesso integrato Columbus dal 5 agosto 2016 fino ad aprile 2018.

2.2.2 Definizioni

L'attività clinica era valutata secondo l'Harvey Bradshaw Index (HBI) (Tab. 1) per i pazienti con MC e secondo il Mayo score parziale (pMayo) (Tab. 2) per quelli con RCU.

L'applicazione di questi score avveniva sia al baseline che prima di ogni infusione di Vedolizumab secondo gli intervalli sopracitati. La risposta clinica era definita come una

riduzione di almeno il 30% degli score sopracitati, invece per remissione clinica si intendeva un HBI inferiore a 5 o un pMayo inferiore a 2. Per quanto riguarda l'attività endoscopica, si indicava con l'espressione di *mucosal healing* l'assenza di ulcerazioni in corso di MC e un Mayo score endoscopico (Tab. 3) di 0 per la RCU, mentre con l'espressione di risposta endoscopica una riduzione degli score endoscopici rispetto a quanto emerso al baseline.

La risposta e la remissione clinica rappresentavano gli endpoint primari di questo Studio, mentre la risposta endoscopica e biochimica gli endpoint secondari.

Parametro	Input e punteggio
1. Benessere del paziente (giorno precedente)	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo
2. Dolore addominale (giorno precedente)	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
3. Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	campo vuoto possibilità di indicare un numero intero da 1 a 25
4. Massa addominale	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e sensibile alla palpazione
5. Presenza di complicanze	No (0 punti) Si (attivazione del menu a tendina con possibilità di selezione multipla; ogni complicazione selezionata si conteggia con 1 punto) artralgia uveite eritema nodoso ulcera aftoide pioderma gangrenoso fissurazione anale comparsa di una nuova fistola ascesso

Formula di calcolo: somma dei punteggi di tutti i 5 parametri. Un punteggio inferiore a 5 viene generalmente considerato come remissione clinica. Una riduzione di 3 punti si considera rilevante per definire risposta clinica.

Tab. 1: Indice di Harvey-Bradshaw

Parametro	Valutazione clinica (scelta singola)	Punteggio
1. Frequenza di evacuazione (al giorno)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ evacuazioni nella norma ▪ 1-2 oltre la norma ▪ 3-4 oltre la norma ▪ ≥ 5 oltre la norma 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
2. Sanguinamento rettale (indicare l'episodio piú grave della giornata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ assente ▪ feci striate di sangue in meno della metà dei casi ▪ sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi ▪ sanguinamento in assenza di feci 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
3. Valutazioni endoscopiche	<p>mucosa normale o esiti di guarigione</p> <p>patologia lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)</p> <p>patologia moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)</p> <p>patologia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
4. Giudizio complessivo del Medico	<p>normale</p> <p>patologia lieve</p> <p>patologia moderata</p> <p>patologia grave</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Formula di calcolo: somma dei punteggi dei quattro parametri. La risposta clinica viene definita come una diminuzione di almeno 3 punti e di almeno il 30% verso il basale, che deve comprendere una diminuzione del punteggio per il sanguinamento rettale di almeno 1 punto, o un punteggio assoluto per il sanguinamento rettale non superiore a 1.

Tab. 2: Mayo score clinico, o parziale



Tab. 3: Mayo score endoscopico: decodifica e immagini esemplificative

2.2.3 Misurazione dei VTL e degli AVA

I VTL e gli AVA erano misurati tramite il LISA-TRACKER Duo Vedolizumab (Theradiag, Marne La Vallee, France), un immunoassay legato ad un enzima (ELISA), alle settimane 6, 10 (solo in caso di mancata risposta alla settimana 6) e 14.

I limiti di rilevazione di questo saggio immunoenzimatico erano fissati a 2 µg/ml per i VTL e a 35 ng/ml per gli AVA.

2.2.4 Analisi statistica

Gli obiettivi primari di questo Studio erano di investigare i valori di VTL durante la fase di induzione come potenziali predittori di outcome clinici, biochimici ed endoscopici a breve e a lungo termine, correlando i valori ottenuti e l'eventuale presenza di AVA con la risposta clinica ed endoscopica.

Le variabili qualitative sono state riportate come numeri e percentuali, mentre quelle quantitative come valori mediani seguiti dallo scarto interquartile (IQR, *interquartile range*). L'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata condotta al fine di identificare i cut off migliori per i valori di VTL alle settimane 6 e 14, in modo da ottenere valori soglia in grado di predire la risposta clinica alla settimana 6, la risposta biochimica (calo della PCR) alla settimana 6, la remissione alle settimane 14, 22 e 36, la risposta endoscopica alla settimana 50.

I valori mediani dei dati quantitativi sono stati comparati usando il Mann-Whitney-U test ed il coefficiente di correlazione tra ranghi di Spearman (Rho di Spearman). Si rifiutava l'ipotesi nulla per un valore di $p < 0,05$.

3. I risultati

3.1 Le caratteristiche generali del campione in studio

Sono stati inclusi 66 pazienti la cui età media era di 46,1 anni e di cui il 61% ($n=40$) era di sesso maschile. 34 pazienti erano affetti da MC (51,5%) e 32 da RCU (48,5%). Complessivamente vi erano 10 fumatori (15%) e l'88% ($n=58$) dei trattati aveva precedentemente ricevuto farmaci anti-TNF α . Di questo gruppo il 41% aveva assunto un solo farmaco anti-TNF α , invece il 47% due o più farmaci di questa classe. Solo 6 pazienti erano in terapia anche con un immunosoppressore.

L'endoscopia è stata eseguita in 45 pazienti ad una distanza mediana di 50 settimane dall'induzione.

I valori mediani di VTL con il rispettivo scarto interquartile erano di 32,4 (IQR_{20,2-48,7}) $\mu\text{g/ml}$, di 25,1 (IQR_{13,4-43,24}) $\mu\text{g/ml}$, di 16,9 (IQR_{10,6-22,7}) $\mu\text{g/ml}$, rispettivamente alle settimane 6, 10 e 14.

3.2 Il confronto tra i pazienti responders e non-responders, remitters e nonremitters e l'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic)

I VTL misurati alla settimana 6 erano significativamente maggiori nei clinical responders rispetto ai non-responders alla stessa settimana (41,3 $\mu\text{g/ml}$ IQR [26,5 – 53,9] vs. 26,9 $\mu\text{g/ml}$ [17,2-38,3], $p = 0,003$) e nei clinical remitters alle settimane 14 (45,9 $\mu\text{g/ml}$ IQR [28,4-55,3] vs. 27,9 [19,4-42,1], $p = 0,03$), 22 (46 $\mu\text{g/ml}$ IQR [28,8- 58] vs. 27,6 $\mu\text{g/ml}$ [19,8-40], $p = 0,009$) e 36 (40,2 $\mu\text{g/ml}$ IQR [27,1-57,3] vs. 28,8 $\mu\text{g/ml}$ IQR [19,8-42,1], $p = 0,047$) rispetto ai non-remitters.

Attraverso l'analisi delle curve ROC si sono identificati i cut off dei VTL alla settimana 6: 40,3 $\mu\text{g/ml}$ per la risposta clinica alla settimana 6 (AuROC 0,714; sensibilità 52%, specificità 85%, $p = 0,0009$); 24,4 $\mu\text{g/ml}$ (AuROC 0,682; sensibilità 93%, specificità 40%, $p = 0,03$), 44,3 $\mu\text{g/ml}$ (AuROC 0,722; sensibilità 56%, specificità 82%, $p = 0,005$) e 52,9 $\mu\text{g/ml}$ (AuROC 0,666; sensibilità 43,7% specificità 87,8%, $p = 0,04$) per le remissioni alle settimane 14, 22 e 36 rispettivamente.

Anche i VTL alla settimana 14 erano significativamente maggiori nei pazienti in remissione clinica alla medesima settimana (20,6 $\mu\text{g/ml}$ IQR [18,6-36,6] vs. 15,1 $\mu\text{g/ml}$ [10-20,2], $p = 0,009$) e alle settimane 22 (20,6 $\mu\text{g/ml}$ IQR [18,6-36,6] vs. 15,4 $\mu\text{g/ml}$ [10,3-20,9], $p = 0,01$) e 36 (19 $\mu\text{g/ml}$ IQR [17,3-32,9] vs. 15,6 IQR [10-20,8], $p = 0,03$), rispetto ai non-remitters. Il cut off dei VTL alla settimana 14 per la remissione alla 14, alla 22 e alla 36 indicato dall'analisi ROC era di 18 $\mu\text{g/ml}$ (AuROC 0,689; sensibilità 80% specificità 66,2%, $p = 0,01$ alla settimana 14; AuROC 0,729; sensibilità 80% specificità 68%, $p = 0,0049$ alla settimana 22; AuROC 0,714; sensibilità 73,3% specificità 66%, $p = 0,03$).

La correlazione tra VTL ed outcome clinici quali il tasso di risposta e remissione non è emersa in altri momenti nel corso della terapia.

Lo Studio si proponeva inoltre di investigare i rapporti tra i VTL e l'attività endoscopica, sia in termini del più ambizioso outcome del *mucosal healing* sia in termini di risposta endoscopica. I risultati mostrano come i valori di VTL alle settimane 6 e 14 non siano predittivi di un *mucosal healing* alla settimana 50, benché i livelli alla settimana 6 siano maggiori nei pazienti che avessero ottenuto una risposta endoscopica. I valori mediani erano infatti di 45,9 µg/ml IQR [27,9-54,9] vs. 27,2 [15,8-36,4] µg/ml nei non-responders, con $p = 0,009$. Dall'analisi delle curve ROC, è stato identificato un cut off di VTL alla settimana 6 di 38,9 µg/ml per la risposta endoscopica alla settimana 50 (AuROC 0,766; sensibilità 61,5% specificità 86,4%, $p=0,0026$).

I dati ottenuti mostrano anche come i VTL relativi alla settimana 6, ma non alla 14, correlino inversamente con i valori di PCR ($\rho -0,32$, $p = 0,011$).

3.3 L'immunogenicità durante il follow-up

I dosaggi immunoenzimatici hanno consentito di dosare gli anticorpi anti-Vedolizumab nell'1,5% ($n=1$) dei pazienti alla settimana 6, nel 3% ($n=2$) alla settimana 14. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra la presenza degli AVA ed i valori di VTL e la risposta clinica.

4. Conclusioni e discussione

I dati ottenuti consentono di concludere che i VTL alla settimana 6 correlano sia con la risposta e la remissione clinica a determinati time-points, sia con la risposta endoscopica a circa un anno dall'inizio della terapia con Vedolizumab. Inoltre, è stato dimostrato che anche i VTL relativi alla settimana 14 assumono un ruolo dirimente, in quanto essi sono correlati con la remissione clinica alle settimane 14, 22 e 36.

Alla luce dei valori di VTL misurati, le analisi ROC hanno permesso di identificare come cut off necessario al mantenimento di un effetto terapeutico, 18 µg/ml.

L'immunogenicità in questa coorte di pazienti era bassa, a conferma di quanto emerso dagli studi registrativi e dei pochi studi osservazionali in merito.

La strategia di TDM applicata a questa popolazione di pazienti è proattiva, intendendo con questo termine un dosaggio effettuato di routine, indipendentemente dalla risposta clinica e a intervalli prestabiliti. Sembrerebbe, dunque, date le relazioni che intercorrono tra quanto restituito dai dosaggi immunoenzimatici e gli outcome di cui sopra, che il TDM degli antagonisti integrinici possa guidare i clinici nel valutare l'appropriatezza del trattamento ed eventualmente, in caso di fallimento, di scegliere il piano terapeutico più adeguato a quel determinato paziente.

Il TDM di VDZ deve altresì tenere in considerazione le peculiarità farmacocinetiche e farmacodinamiche di questo agente biologico. La scarsa immunogenicità e la clearance dipendente non dalla concomitante terapia immunosoppressiva, ma dai livelli di albumina, di calprotectina fecale, di PCR e dalla precedente terapia anti-TNF α potrebbero orientare il clinico, in presenza di bassi VTL ed in assenza di AVA, verso la causa di concentrazioni sieriche insufficienti.

Questo Studio sottolinea l'importanza delle concentrazioni misurate precocemente, alla settimana 6, evidenziandone la correlazione con outcome clinici, biochimici ed endoscopici.

La novità riguarda i VTL alla settimana 14, time-point in cui il riscontro di valori soglia superiori ai 18 µg/ml consente di discriminare con una moderata accuratezza ($0,7 < AUC \leq 0,9$) i remitters alle settimane 14, 22 e 36, dai non-remitters.

Questo time-point acquisisce un peso maggiore se si considerano i tempi richiesti dalle linee guida per giudicare l'efficacia di Vedolizumab, per l'appunto 12-16 settimane da attribuirsi verosimilmente al meccanismo d'azione legato all'apoptosi dei linfociti migrati a livello della mucosa prima del blocco a livello del circolo sistemico.

Alla luce dell'obiettivo, sempre più emergente nell'ambito della terapia delle IBD, di cambiare il decorso della malattia, avendo come fine ultimo non solo il miglioramento dei sintomi clinici, ma anche della flogosi a livello mucosale, nel presente Studio si è effettuato un confronto tra i risultati dell'endoscopia condotta al baseline con quelli alla prima pancoloscopia (con ileoscopia retrograda in caso di MC) di controllo. Dal nostro confronto è possibile concludere che i VTL alla settimana 6 sono anche predittori della risposta endoscopica alla settimana 50, con un cut off paragonabile a quello identificato per la risposta alla settimana 6 (38,9 µg/ml vs. 40,4 µg/ml).

In merito all'applicazione del TDM alla terapia con VDZ i dati sembrano incoraggianti sebbene nessuno Studio abbia mai messo a confronto in questo ambito una strategia reattiva, di dosaggio dei VTL e degli AVA laddove la risposta clinica sia assente o subottimale, con quella proattiva appena descritta. Oltre ad evidenziare la necessità di Studi sperimentali meno soggetti alle distorsioni degli studi osservazionali, questo Studio offre spunti anche per studi di coorte con campioni più ampi, che consentano di esplorare le differenze legate al tipo di IBD considerata, sia essa RCU o MC.

BIBLIOGRAFIA

1. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-54.
2. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54.
3. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539-45.
4. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 962-71.
5. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 835-57.
6. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-29.

7. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF α treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63: 919-27.
8. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu R, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1580-8.
9. Rosario M, Dirks NL, Milch C, et al. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 1287-301.
10. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.

Tesi di Laurea discussa il 16 luglio 2018

Dott.ssa Virginia Solitano, Istituto di Patologia Speciale Medica e Semeiotica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Antonio Gasbarrini, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Alessandro Armuzzi, Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Presidio Columbus, Roma

Per la corrispondenza: virginia.solitano01@icatt.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN)*. Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

