

Volume LXIV - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2019-2020 305° DALLA FONDAZIONE

2019-2020

N. 3
Luglio
Settembre
2020

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis effigiem
Cuius si quae mentem pergeret, ad
Consilio, eloquio medici quantum ornaret arte
Ductera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2019-2020: 305° dalla fondazione

Vol. LXIV - n. 3 – Luglio-Settembre 2020

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

18 febbraio 2020

Palliazione e qualità di vita nei tumori avanzati dell'apparato digerente

Moderatori: Domenico Fittipaldi, Lucio Achille Gaspari

Palliazione endoscopica nei tumori intestinali <i>F. Picconi</i>	III-168
Dolore oncologico <i>V. Cotticelli</i>	III-174

ECM “Innovazione nel trattamento del tromboembolismo venoso e delle arteriopatie”

25 febbraio 2020

Moderatori: Raoul Borioni, Pier Luigi Antignani, David Terracina

Lettura Magistrale: Trombosi venosa in Pediatria <i>E. Cortis</i>	III-177
La terapia anticoagulante nel paziente pediatrico <i>G. Frega</i>	III-180
Direct Oral Anticoagulant (DOAC) in Oncologia <i>C. Cianfrocca</i>	III-184
I biosimilari sono un'opportunità? <i>A. Santoliquido</i>	III-189
Arteriopatie periferiche e cardiopatia <i>R. Pepe</i>	III-192
Arteriopatie periferiche rivascolarizzate: terapia medica <i>A.R. Rizzo, F. Accrocca, R. Gabrielli, A. Siani, S. Bartoli</i>	III-197

Simposio

22 settembre 2020

Lebbra

Moderatore: Pietro Ortensi

Lebbra: malattia negletta <i>P. Ortensi</i>	III-202
--	---------

L'Ospedale HEWO, Quihà (Etiopia) <i>G. Pasquini</i>	III-208
Epidemiologia e terapia farmacologica della lebbra <i>A. Corpolongo</i>	III-211
Chirurgia palliativa nelle paralisi dei nervi periferici esito di lebbra <i>P. Ortensi</i>	III-219
Origine e diffusione della lebbra in Europa <i>G. Fornaciari</i>	III-226

Palliazione e qualità di vita nei tumori avanzati dell'apparato digerente

Moderatori: Domenico Fittipaldi, Lucio Achille Gaspari

Palliazione endoscopica nei tumori intestinali

F. Picconi

Caposaldo della gestione del paziente oncologico è la multidisciplinarietà diagnostico-terapeutica che scaturisce dal continuo apporto dei risultati della ricerca clinico-sperimentale. Nel campo delle neoplasie gastroenteriche gli specialisti delle malattie dell'apparato digerente svolgono un'attività di massima integrazione con le altre componenti del mondo oncologico nella gestione multidisciplinare del paziente; ciò è testimoniato dalla presenza in tutti gli Istituti Oncologici del nostro paese di strutture autonome dedicate. In particolare l'Endoscopia Digestiva gioca un ruolo di notevole importanza che la vede protagonista imprescindibile già nella fase di prevenzione fino a quella terapeutica per i tumori dell'apparato digerente. Inoltre essa è un ottimale supporto nella ricerca di base e nella gestione di altre patologie neoplastiche.

Tumore dell'esofago

Il cancro dell'esofago rappresenta l'1% di tutte le patologie maligne con un'incidenza di 5 volte maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. Ogni anno vengono diagnosticati nel mondo circa 12.000 nuovi casi. L'incidenza in Italia è di 5.28/100.000 abitanti nei maschi e 1.43/100.000 nelle femmine. La mortalità si aggira su un tasso crudo di 4.8/100.000. Le neoplasie esofagee sono a tutt'oggi fra quelle a prognosi più infausta. La sopravvivenza media a 5 anni in occidente è infatti inferiore

al 10%. Nella fase iniziale di malattia, che può durare anche molti anni, la sintomatologia è aspecifica, quando si manifesta con la disfagia, la diagnosi è quasi sempre posta tardivamente, quando cioè la crescita endoluminale del tumore è imponente. Si raccomanda, quindi, sempre uno studio accurato della mucosa esofagea anche in caso di esami endoscopici eseguiti per altre finalità al fine di sorprendere la lesione precancerosa o un cancro in fase iniziale.

Gli interventi palliativi consistono in:

- CT - RT e/o brachiterapia
- procedure endoscopiche
- dilatazioni pneumatiche/meccaniche
- disostruzione di tessuto
 - Ablazione laser
 - Argon Plasma Coagulation (APC)
 - Terapia fotodinamica
 - Terapia iniettiva
- protesizzazione
- sonde nutrizionali
 - PEG
 - SNE

Caratteristiche della ripresa tumorale sono la recidiva superficiale sull'anastomosi, più frequentemente il residuo neoplastico post

intervento. In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l'estensione murale, transmurale. Frequentemente è una recidiva profonda e/o estrinseca e il fine è la palliazione della disfagia. Ampio è il ventaglio di possibilità endoscopiche per il trattamento del sintomo disfagia.

Dilatazione per via endoscopica

Non è un trattamento definitivo ma un atto preliminare, di valutazione alla protesizzazione o alla PEG; la dilazione può diventare inefficace dopo 1-2 settimane e pertanto si deve considerare un momento del trattamento o una terapia da eseguire in associazione ad altri trattamenti (Moses 1985).

Disostruzione di tessuto

Tale fine può essere perseguito attraverso le seguenti metodiche:

Iniezione di sostanze sclerosanti

Metodica in disuso, impiegata in alcune Scuole giapponesi, non ci sono riferimenti recenti in letteratura.

Ablazione laser

Molto utilizzata per la disostruzione, il trattamento può essere effettuato con migliori possibilità di successo per recidive di limitate dimensioni. Rivolta a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale, offre migliori risultati nelle recidive piccole e soprattutto se localizzate al terzo medio dell'esofago (Burke 1996). L'aggiunta di brachiterapia o di RT all'ablazione laser prolunga l'intervallo tra i trattamenti ma si associa ad aumentata incidenza di stenosi e fistole (Spencer 2002).

L'ablazione con laserterapia non fornisce l'immediatezza dell'alimentazione e palliazione della disfagia: sono necessarie

almeno 2-3 sedute e il miglioramento è previsto nei mesi successivi. Limitate in mani esperte le complicanze (fistole, sanguinamento, perforazioni), il trattamento laser rimane un trattamento costoso e disponibile in pochi Centri specializzati.

Ablazione con argon plasma coagulation (APC)

Combinazione di gas argon ed energia monopolare che conduce energia senza venir a contatto con i tessuti, favorendo coagulazione e necrosi (Akhtar 2000), APC non ha la profondità del laser; viene utilizzata nelle emorragie digestive, per necrotizzare i tessuti, utile per ampie superfici, presenta minori costi, maggiore facilità di impiego, è sicura e necessita di minor curva di apprendimento rispetto al laser: APC sta progressivamente sostituendo il trattamento laser.

Terapia fotodinamica

Tecnica selettiva con vantaggi rispetto al laser, mira direttamente al tessuto neoplastico, non intacca i tessuti integri (Yano 2005). È attualmente in fase di valutazione nelle displasie ad alto grado in esofago di Barrett (Overholt); è una tecnica costosa e gravata da tossicità (Little 2003).

Protesi

È il mezzo più idoneo e immediato per migliorare il sintomo disfagia (Lowe 2004). Protesi metalliche autoespansibili hanno soppiantato protesi di plastica o silicone per facilità di utilizzo e minor complicanze.

Indicazioni principali sono: lesioni stenose vegetanti e infiltranti dell'esofago toracico e cardiaco, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (Segalin 1997). Controindicazioni assolute: compressione tracheale, stenosi dell'esofago cervicale.

I problemi dopo posizionamento di protesi si verificano quando la parte distale della protesi si trova in uno spazio vuoto come a livello cardiaco con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (RT). Complicanze si possono presentare dopo 2-3 mesi con chiusura della protesi per tessuto esuberante in sede apicale della protesi: non si tratta di tessuto neoplastico ma spesso di tessuto reattivo ipertrofico: l'endoscopista può reintervenire con disostruzione mediante *argon plasma*.

PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)

Tecnica che consente il posizionamento di sonda nutrizionale a livello gastrico o digiunale con accesso transparietale in epigastrio, senza ricorrere a laparotomia; più veloce ed economica rispetto alla tecnica chirurgica, si riserva principalmente come soluzione nutrizionale temporanea o definitiva.

Tumore dello stomaco

Nonostante il costante declino in incidenza, in Europa nel 2012 sono stati stimati oltre 140.000 casi incidenti di carcinoma gastrico con oltre 100.000 morti correlate a questa patologia. Nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (13,7 casi/100.000 individui in entrambi i sessi) ed al quarto posto come mortalità (10,3 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta neoplasia incidente tra gli uomini (19,5 casi/100.000) e la settima tra le donne (9,3 casi/100.000). In Italia si stimano circa 12700 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2018 e circa 10.000 decessi. Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in

entrambi i sessi, è all'ottavo posto come incidenza negli uomini (4% di tutti i tumori negli uomini) ed al nono posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 6% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2009 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 32% (31% nei maschi e 34% nelle femmine).

Supporto nutrizionale mediante SNE

Malnutrizione e prognosi

La malnutrizione nel paziente oncologico è correlata ad un peggioramento della qualità di vita, ad un aumentato rischio di complicanze dei trattamenti medici e chirurgici ed a una minor sopravvivenza. Fra tutte le patologie oncologiche il tumore dello stomaco è il secondo, dopo il pancreas, per prevalenza di malnutrizione. Il calo ponderale (WL) ed un ridotto indice di massa corporea (BMI) sono indicatori di malnutrizione e sono fattori prognostici di una ridotta sopravvivenza indipendentemente da sede, stadio e performance status. Nel tumore gastrico il calo ponderale è il risultato combinato di una riduzione dell'introito calorico, dovuto alla sede della malattia, e delle alterazioni metaboliche, tipiche della sindrome cachettica, caratterizzata da quadro infiammatorio, anoressia e ridotta massa muscolare, presente prevalentemente nelle forme più avanzate. Un ulteriore calo ponderale si verifica inoltre durante i trattamenti chemioterapici per l'insorgenza di nausea, vomito e disgeusia o in seguito a gastroresezione per senso di ripienezza precoce e malassorbimento. In tale ambito il posizionamento del sondino per effettuare nutrizione enterale esclusiva o di supporto risulta fondamentale. Il posizionamento endoscopico è da considerarsi solo in caso di presenza di stenosi.

Trattamento dell'emorragia

Attualmente non esistono presidi endoscopici in grado di poter effettuare un controllo dell'emostasi, visto il recente ritiro da mercato dell'unico presidio dimostratosi efficace (Hemospray).

Trattamento stenosi

Stenting con SEMS

Gastroenterostomia EUS guidata

La Gastroenterostomia EUS guidata è una tecnica innovativa per la palliazione delle stenosi gastriche maligne. Ci sono diverse tecniche di esecuzione: tecniche assistite (attraverso drenaggio naso biliare, uso di palloncino o di endoscopio ultraslim). Un recente studio del 2019 ha messo a confronto tale metodica con la tecnica considerata gold standard (posizionamento di SEMS) mostrando buoni risultati a carico della gastroenterostomia EUS guidata in termini di minor tasso di complicanze e di maggior durata di sollievo dei sintomi.

Tumori bilio-pancreatici

Globalmente, l'incidenza in Italia del cancro pancreatico, istologicamente adenocarcinoma duttale nel 90% dei casi, può essere stimata intorno a 15 nuovi casi/anno/100.000 abitanti. Peraltro, secondo i registri tumori di 11 province italiane (Ferrara, Firenze, Genova, Latina, Macerata, Modena, Parma, Ragusa, Torino, Trieste e Varese) il dato varia dal minimo di 7 (Latina), all'intermedio di 17 (Genova) fino a quello massimo di 28 (Trieste). Tale variabilità dipende da differenze metodologiche o differenze nell'età media delle popolazioni locali. In assoluto, circa 7500 nuovi casi vengono diagnosticati ogni anno in Italia. Il dato di mortalità è sovrapponibile a quello di incidenza (circa 6700 decessi/anno). Pertanto, le neoplasie del pancreas esocrino si collocano tra quelle a prognosi peggiore e rappresentano la quarta causa di morte per neoplasia. La prognosi è lievemente migliore

per le neoplasie primitive delle vie biliari e decisamente più favorevole per le neoplasie dell'ampolla di Vater. I sintomi compaiono quasi sempre tardivamente nell'arco della storia naturale e non sono specifici (dolore, calo ponderale, ittero, colangite acuta, anemia). Nei casi in cui la neoplasia pancreatico prenda origine nel carrefour bilio-pancreatico e coinvolga precocemente la via biliare principale, l'ittero può manifestarsi meno tardivamente di quanto si verifichi nella grande maggioranza dei casi.

Gestione ittero

Nei pazienti con ostruzione biliare e neoplasia avanzata, la palliazione non chirurgica mediante posizionamento di stent biliare per via endoscopica potrebbe essere associata a minori complicanze rispetto alla palliazione chirurgica. La palliazione endoscopica mediante stent metallico andrebbe considerata come prima scelta, soprattutto nei pazienti con peggiore performance status e minore aspettativa di vita.

CPRE

In mani esperte il posizionamento di protesi biliari avviene in oltre il 90% dei casi ed è la modalità di scelta. Studi di confronto tra chirurgia e stent hanno dimostrato un uguale efficacia nel risolvere l'ittero con ERCP ed intervento, con più frequenti recidive dell'ittero per quanto riguarda gli stent. Tuttavia questi studi sono stati effettuati prima della disponibilità degli SEMS e degli stent duodenali. Una metanalisi non più recente (2000) suggerisce che sia la palliazione chirurgica che endoscopica sono appropriate e che la scelta deve essere effettuata individualmente sul paziente. La via radiologica va utilizzata solo in caso di fallimento dell'endoscopia.

Quali stent utilizzare?

I SEMS hanno una pervietà significativamente più prolungata degli stent plastici da 10 Fr. Esistono pochi studi disponibili, che non sembrano evidenziare differenze tra i vari tipi di stent non ricoperti in commercio. Non vi è indicazione al trattamento pre-operatorio, in quanto non migliora l'outcome chirurgico ed espone il paziente a possibili complicanze legate alla manovra endoscopica. Esistono studi che dimostrano una maggiore incidenza di complicanze dopo duodenocefalopancreasectomia (DCP) in pazienti sottoposti a drenaggio pre-operatorio. Utile pre-operatoriamente solo in pazienti con colangite e grave prurito o in quelli in cui l'intervento non è possibile in tempi brevi. La palliazione dell'ittero deve essere effettuata con ERCP e posizionamento di protesi. Studi recenti dimostrano che, soprattutto in pazienti con non sicura operabilità, lo stent più indicato potrebbe essere un SEMS corto (4-6 cm), rimuovibile con maggiore facilità dal chirurgo e efficace qualora si ritenga il paziente non candidabile all'intervento.

EUS BD

Il drenaggio biliare eco-endo-guidato (EUS-BD) rappresenta una metodica alternativa mininvasiva di drenaggio, riportata per la prima volta nel 2001 dal gruppo di Giovannini. A seguito di tale report, diversi gruppi nel corso dell'ultimo decennio, hanno riportato casistiche a conferma dell'efficacia dell'EUS-BD dopo fallimento della CPRE.

Le tecniche descritte in letteratura sono fondamentalmente tre: il rendez vous (EUS-RV), la coledocoduodenostomia (EUS-CD) e l'epatico-gastrostomia (EUS-HGS); in queste ultime due tecniche lo stent può essere rilasciato libero all'interno del lume biliare o attraverso l'orifizio papillare.

Stenosi duodenale

Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, la palliazione chirurgica può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla palliazione endoscopica al fine di offrire una più duratura alimentazione. Gli stent endoscopici offrono una più rapida ripresa dell'alimentazione.

Dolore

Il dolore causato dal tumore pancreatico e dalla pancreatite cronica è spesso difficilmente controllabile. Generalmente il dolore cresce di intensità col passare del tempo. Inizialmente, la terapia non steroidea anti-infiammatoria ne può garantire un buon controllo ma successivamente, con l'avanzare della malattia, devono essere introdotti anche analgesici oppioidi. Questi ultimi effettivamente alleviano il dolore, ma sono associati ad effetti collaterali come costipazione, delirio, nausea, vomito, sintomi che possono inficiare la qualità della vita. La Neurolisi del Plesso Celiaco (CPN) è una splancnicectomia chimica del plesso stesso, che interrompe il segnale delle fibre nervose afferenti che trasmettono il dolore dagli organi intra-addominali. L'alcolizzazione del plesso celiaco durante EUS è una metodica relativamente sicura e con poche complicazioni. La stessa sembra essere in grado di controllare il dolore neoplastico pancreatico con buoni risultati a breve termine nell'80-90% dei casi e nel 30% a lungo termine. Sebbene i risultati ottenuti negli studi EUS sembrano essere paragonabili con i risultati ottenuti con le metodiche convenzionali, dovrebbero essere eseguiti studi randomizzati con una maggiore numerosità.

Tumore del colon

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è la terza causa di morte per cancro nel mondo e la sua incidenza è inferiore solo a quella del cancro del polmone e della mammella. Negli

Stati Uniti CCR rappresenta la seconda causa di morte per cancro, determinando circa il 14% delle morti per neoplasia in questo paese. In Italia ogni anno sono diagnosticati circa 20.000 nuovi casi di CCR, e nel contempo si registrano all'incirca 11.000 decessi a causa di questo tumore. Fattori di rischio per il CCR sono una dieta ricca in grassi saturi e povera di fibre, una eccessiva assunzione di alcool, una vita sedentaria, l'età avanzata, una familiarità per CCR e alcune condizioni ereditarie.

La palliazione, oltre che chirurgica e chemioterapica, è appannaggio di metodiche endoscopiche esclusivamente per quanto riguarda la presenza di stenosi in pazienti non candidabili a palliazione chirurgica. In circa il 50% dei pazienti affetti da CCR non è possibile eseguire una resezione chirurgica radicale; si pone pertanto l'indicazione ad un trattamento palliativo allo scopo di alleviare

la sintomatologia della neoplasia in fase avanzata (sindrome oclusiva, sanguinamenti, mucorrea e tenesmo), migliorando la qualità di vita. La protesizzazione è caratterizzata dal posizionamento nel tratto stenotico di protesi autoespansibili, costituite da filamenti in acciaio inossidabile intrecciati a formare una maglia. Le complicanze di tale metodica sono rappresentate dalla perforazione, da decubito o da migrazione della protesi; tale complicanza sembra acuirsi nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci antiangiogenici.

Dott.ssa Francesca Picconi, Responsabile Servizio di Endoscopia Digestiva, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza:
francescapicconi83@gmail.com

Dolore oncologico

V. Cotticelli

L'associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno reale o potenziale del tessuto o descritta in tali termini".

Il dolore, quindi, è espressione non solo di un danno tissutale ma anche di un'esperienza somato-psichica: ciò è ancor più vero quando si parla di dolore oncologico¹, inteso non solo come dolore fisico ma come "dolore globale", cioè sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica^{2, 3}. Tale definizione, infatti, tiene conto di tutti gli aspetti fisici, sociali, psicologici, spirituali e relazionali del dolore (Fig. 1).

La reale incidenza del dolore oncologico, che rimane un sintomo diffuso con un elevato impatto sociale, è solo parzialmente nota, nonostante la maggiore

consapevolezza degli operatori sanitari e l'istituzione di programmi educazionali. Studi che hanno indagato l'incidenza di tale sintomo sono disomogenei per stadio della malattia, numero di pazienti e metodologia di studio; solo recentemente una revisione sistematica ha consentito la definizione della prevalenza del dolore oncologico in generale e nelle sottopopolazioni di pazienti in differenti fasi della malattia⁴.

Potrebbe sembrare artificioso differenziare l'approccio al dolore nei pazienti oncologici e non oncologici, poiché la sindrome dolorosa da un punto di vista fisiopatologico è caratterizzata da aspetti sostanzialmente simili:

- dolore acuto (inteso come manifestazione clinica di dolore acuto in senso stretto ed esacerbazione acuta di sintomatologia dolorosa cronica in trattamento, Break-through cancer pain);



Fig. 1: Dolore Globale

- dolore cronico (espressione di malattia neoplastica in atto od esito di trattamento)⁵.

Tuttavia questo approccio è indispensabile in quanto, sebbene l'obiettivo primario di controllare l'intensità del dolore percepito sia identico, in realtà gli obiettivi di cura e l'approccio terapeutico sono assai diversi: nel dolore cronico non oncologico, così come nelle fasi iniziali della malattia oncologica, l'obiettivo prioritario è la riduzione della disabilità, cioè la riduzione dell'impatto del dolore sulle attività quotidiane e nelle relazioni sociali, mentre in uno stadio avanzato della neoplasia, nell'ambito delle cure palliative, è necessario orientare l'assistenza verso una qualità della morte, poiché la capacità di svolgere le normali attività della vita quotidiana va continuamente riducendosi a causa della progressione della malattia.

Il dolore oncologico può essere presente in varie fasi della malattia neoplastica, aggravandone il quadro clinico, e può presentarsi come:

- manifestazione iniziale di malattia;
- espressione di patologia neoplastica nota di cui rappresenta un sintomo di ripresa o progressione;
- sintomo di accompagnamento di patologia neoplastica in fase avanzata;
- conseguente a terapia chirurgica, radioterapica o chemioterapica (secondario, cioè, a cause iatrogene)^{6, 7}.

Oltre questi aspetti peculiari del dolore oncologico, che ne determinano un difficile inquadramento sia diagnostico che terapeutico, altri ostacoli ad un adeguato trattamento sono stati identificati dall'Agency for Health Care Policy and Research⁸ e classificati in:

- barriere legate al sistema;
- barriere legate ai professionisti;

- barriere legate ai pazienti ed ai loro familiari.

Le barriere legate al sistema, dovute principalmente ad ostacoli normativi e regolatori all'utilizzo degli oppiacei nel trattamento del dolore oncologico, sono state negli ultimi anni in gran parte superate attraverso la facilitazione della prescrizione di tali farmaci. Tra le barriere legate al sistema sono da segnalare anche i ritardi e l'inadeguatezza dei programmi di interfaccia con le cure palliative, anche quest'ultimo aspetto in parte superato. I professionisti sanitari, d'altra parte, contribuiscono all'inadeguato trattamento del dolore in quanto il più delle volte occupati a trattare esclusivamente la malattia di base non il sintomo o preoccupati più della prognosi del paziente che dell'intensità del dolore; senza menzionare la carenza di formazione, l'insufficiente esperienza nel trattamento del dolore oncologico o l'inadeguata conoscenza sull'uso appropriato dei farmaci oppioidi ed adiuvanti⁹.

Il dolore oncologico deve quindi essere adeguatamente trattato attraverso un orientamento terapeutico basato su:

- qualità di vita
- attesa di vita
- diffusione del dolore
- trattamenti in atto
- efficacia di precedenti trattamenti.

Alla luce di quanto enunciato risulta necessario, per effettuare un adeguato trattamento del dolore oncologico, procedere ad una contestualizzazione delle cure, considerando, attraverso un approccio multidisciplinare, una terapia orientata al trattamento della malattia neoplastica, al controllo dei sintomi, ai bisogni espressi dai pazienti, e consentendo, laddove non sia più indicato procedere a cure attive, il graduale passaggio alla sola palliazione¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. International Association For the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy, Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979; 6: 249-52.
2. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Resp* 2018; 3 (2): e643.
3. Cherny N. The problem of suffering. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (III edition). Oxford University Press, 2004; 7-14.
4. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-49.
5. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008; 101: 87-94.
6. Mariani G, Lozza L. Danni iatrogeni. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P. *Medicina oncologica* (VIII edizione) Milano: Elsevier-Masson, 2007; 1753-95.
7. Marchettini P, Marangoni C, Mauri E, et al. Il dolore chirurgico persistente. In: Mercadante S (eds). *Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento*. Milano: Masson, 2006; 227-36.
8. Agency for Health Care Policy and Research. *Clinical Practice Guidelines Cancer Pain Management*. Rockville MD: US Department of Health and Human Services, 1994.
9. Farrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *JCO* October 31, 2016.
10. Haun MW, Estel S, Ruecker G, et al. Early palliative care for improving quality of life and survival time in adults with advanced cancer: meta-analytical findings from Cochrane review. Proc Abstract n. 10132, ASCO Annual Meeting June 3-7, Chicago 2016.

Dott.sa Virginia Cotticelli, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: virginiacott@libero.it

Moderatori: Raoul Borioni, Pier Luigi Antignani, David Terracina

Lettura Magistrale: Trombosi venosa in Pediatria

E. Cortis

La trombosi venosa è un fenomeno multifattoriale la cui patogenesi è riconducibile alla triade di Virchow. La triade è composta da tre elementi: ipercoagulabilità, variazioni emodinamiche (stasi, turbolenza), danno endoteliale.

Le trombosi possono essere venose, arteriose e dei piccoli vasi.

Venose: > 60%

- a carico di vene profonde degli arti inferiori, del seno cerebrale, della vena porta, delle vene profonde degli arti superiori, delle vene superficiali;

Arteriose: 30%

- stroke ischemici, arterie periferiche;

Piccoli vasi: 10%

- sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) catastrofica, trombosi isolata digitale, microangiopatia renale.

Il tromboembolismo venoso (TEV) in età pediatrica è una condizione rara, con un'incidenza stimata di 0,07 - 0,49 per 10.000 bambini, caratterizzata da due picchi in età perinatale-neonatale e in adolescenza; significativamente maggiore, con un tasso di 4,9 - 21,9 per 10.000 bambini, è l'incidenza fra i bambini ospedalizzati. L'incidenza del TEV, che include la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, ha subito un incremento negli ultimi 20 anni, dovuto a diversi fattori quali l'aumento della sopravvivenza dei bambini con malattie

croniche, il miglioramento delle tecniche diagnostiche, l'aumentato impiego di CVC, farmaci, interventi chirurgici.

Esistono diverse classificazioni di TEV che, utilizzate in combinazione, possono essere utili per orientare le decisioni riguardo alla durata della terapia e la prognosi. *La classificazione anatomica* suddivide le trombosi in base al sito anatomico:

- estremità inferiori (prossimale e distale);
- estremità superiori (prossimale e distale);
- altri distretti corporei.

Il 79% delle tromboembolie si manifesta alle estremità. Il TEV può essere classificato *in base alla presenza di sintomi* come sintomatico o asintomatico: la tromboembolia delle estremità e della vena cava si presentano con tumefazione dolente dell'arto ed edema; l'embolia polmonare si manifesta con dolore toracico, dispnea ed emottisi; la trombosi del seno venoso cerebrale è caratterizzata da cefalea con o senza segni di interessamento nervi cranici; la trombosi addominale ha una presentazione variabile, comunemente con dolore addominale; la trombosi della vena epatica si presenta con nausea, vomito, ascite, splenomegalia; la trombosi della vena mesenterica si associa a sangue occulto nelle feci positivo nel 50% dei casi; la trombosi della vena renale si manifesta con dolore al

fianco, febbre, aumento della pressione arteriosa, ematuria. Il TEV può essere classificato in base alla *presenza di fattori di rischio* (nel 90% dei casi in età pediatrica) che possono essere transitori (e.g. interventi chirurgici, fratture, sepsi, nutrizione parenterale) o persistenti (e.g. chemioterapie, metastasi). Tra i fattori di rischio la presenza di CVC rappresenta il fattore scatenante più comune. Infine il TEV è considerato "idiopatico" in assenza di fattori di rischio e di trombofilia clinicamente significativa; al contrario si considera "non idiopatico" se è presente trombofilia.

La trombofilia può essere ereditaria o acquisita. Nel primo caso può essere dovuta a un deficit qualitativo o quantitativo di una o più proteine che fisiologicamente hanno attività anticoagulante (antitrombina III, proteina C e S) oppure a mutazioni genetiche di fattori della coagulazione (e.g. fattore V di Leiden), del fattore protrombinico, dell'enzima MTHFR. La trombofilia acquisita include la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

In epoca neonatale diverse condizioni possono determinare un aumentato rischio di TEV, come la presenza di un CVC (che causa alterazione flusso ematico per ridotto calibro dei vasi e danno endoteliale nel sito d'inserzione), le cardiopatie congenite (trasposizione delle grandi arterie, atresia della tricuspide, tetralogia di Fallot), la sepsi, la disidratazione, la nutrizione parenterale (per la presenza di destrosio e l'aumento della concentrazione del Ca⁺⁺). Nel bambino e nell'adolescente i fattori di rischio più rilevanti sono: la presenza di CVC, l'aver subito un intervento per cardiopatia congenita, la nutrizione parenterale, la sepsi, la disidratazione, una condizione di trombofilia, le condizioni anatomiche predisponenti (atresia o ipoplasia vena cava inferiore, compressione estrinseca vena iliaca sinistra, sindrome dello stretto superiore).

Il TEV è una causa importante di morbilità. Uno studio coreano ha analizzato la

presenza di comorbidità associate al TEV, di cui la più comune è rappresentata dalle infezioni (11% dei casi), seguite da tumori (7.6%), diabete mellito (4.4%), cardiopatie congenite (3.4%), malattie del connettivo (2.6%), prematurità (1.5%), sindrome nefrosica (0.6%). Uno studio pubblicato sul British Journal of Anesthesia analizza l'incidenza di TEV nei bambini portatori di CVC percutaneo non tunnellizzato: questo risulta essere associato a trombosi venose nel 30% dei casi, la maggior parte delle quali tuttavia asintomatiche e non occludenti. Il beneficio di questo dispositivo risulterebbe essere maggiore nei soggetti di sesso maschile, se multilume e se posizionato nella parte superiore del corpo.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una causa rilevante di trombofilia acquisita. Ha un'incidenza di circa 5 nuovi casi/100.000/anno e una prevalenza di circa 40 e 50 casi/100.000. Inoltre è stata dimostrata nel 13% dei pazienti con stroke, nell'11% dei pazienti con infarto acuto del miocardio, nel 9,5% dei pazienti con trombosi venosa profonda e nel 6% delle pazienti con morbilità in gravidanza. Esiste una forma di APS, detta catastrofica, letale che costituisce meno dell'1% di tutti i casi di APS. Per formulare diagnosi di APS è necessaria la presenza di almeno un criterio clinico e uno di laboratorio. Sono considerati criteri clinici uno o più episodi di trombosi (venosa, arteriosa o dei piccoli vasi) confermata alla diagnostica per immagini o dall'istopatologia e/o una storia di aborti ripetuti. Il criterio di laboratorio è definito dal riscontro di almeno un anticorpo antifosfolipidi (aPL) positivo in 2 o più occasioni (a distanza di almeno 12 settimane); da questa definizione sono esclusi i casi con presenza di anticorpi aPL da meno di 12 settimane. Gli anticorpi antifosfolipidi sono:

- **Anticorpi anticardiolipina (aCL):** isotipi IgG e/o IgM (dosati con metodica ELISA) > 40 U GPL o MPL (Antiphospholipid Standardization

Laboratory: 0-25) o > 99th percentile rispetto ai controlli;

- **Anticorpi antiβ 2 glicoproteina1:** isotipi IgG e IgM (dosati con metodica ELISA) a titolo > 99th percentile;
- **Lupus anticoagulant LAC:** sono richiesti almeno 2 tests di conferma, previa esclusione di altre coagulopatie. Il test non è valido se l'INR è maggiore di 3,5.

Il dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi è consigliato nei bambini con trombosi e manifestazioni cliniche compatibili con APS, quali piastrinopenia non spiegata, anemia emolitica, livedo reticularis, fenomeno di Raynaud, corea.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è definita catastrofica in presenza del coinvolgimento di 3 o più organi, apparati e/o tessuti, se compaiono più manifestazioni contemporaneamente o nell'arco di una settimana, in caso di conferma istopatologica di occlusione di un piccolo vaso in almeno un organo o tessuto.

La vasculite primitiva del SNC è un'infiammazione dei vasi cerebrali che non si associa a vasculite di altri organi. La sua incidenza non è conosciuta ed è classificata in base alla grandezza del vaso. È responsabile del 40-60% degli stroke ischemici arteriosi (3-8/100.000 bambini/anno). Si manifesta con cefalea intensa acuta (80% dei casi), deficit neurologico focale (78%), importante deficit motorio (62%), disturbi cognitivi (54%), coinvolgimento nervi cranici (59%), convulsioni soprattutto in presenza di vasculite dei piccoli vasi.

Una ricorrenza di tromboembolismo venoso si può presentare nel 3% dei casi in epoca neonatale e nell'8% dei casi nell'intera popolazione pediatrica. Il rischio di recidiva è aumentato in presenza di fattori di rischio e di comorbidità. Si associa ad un persistente aumento del D-dimero (>500 ng/l) e del fattore VIII (>150 UI/dL).

La sindrome post trombotica è una complicanza frequente della TV delle estremità, caratterizzata un'incidenza di circa il 26%, con una variabilità tra lo 0% e il 70% (legata al tipo di studio). Tra i fattori di rischio l'età avanzata, l'aumentata massa corporea, l'estensione iniziale del trombo, il numero di vasi coinvolti, la non risoluzione, la presenza di CVC, la positività del LAC. Clinicamente si manifesta con edema, dolore, pigmentazione cutanea, vene varicose che possono progredire fino all'ulcera.

L'esecuzione di test trombofilici di laboratorio è indicata nel caso di un neonato, bambino o adolescente con TEV (o ictus) senza una condizione clinica predisponente; è da valutare in adolescente asintomatico con anamnesi familiare positiva per TEV, per possibili interazioni con condizioni cliniche predisponenti (per esempio estroprogestinici); non è indicata negli altri casi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in Children: approach to anatomic risk, thrombophilia, prevention, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33: 439-53.

Kim SJ, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. *J Pediatr Orthop B* 2014; 23: 389-93.

Ostlund A, Flaring U, Norberg A, et al. Incidence of and risk factors for venous thrombosis in children with percutaneous non-tunnelled central venous catheters. *Br J Anesth* 2019; 123: 316-24.

Park ES, Choi HS, Lee KS, Kim SW, Lee JM. Venous thromboembolism in children and young Adult in korea: analysis of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service Database. *J Korea Med Sci* 2019; 34: e316.

Dott.ssa Elisabetta Cortis, UOC Pediatria, Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2

Per la corrispondenza: elicortis58@gmail.com

La terapia anticoagulante nel paziente pediatrico

G. Frega

Negli ultimi anni l'aumento dell'incidenza di episodi tromboembolici in età pediatrica¹ ha portato ad un aumentato utilizzo di farmaci anticoagulanti in bambini ed adolescenti. I regimi di trattamento con eparina non frazionata o a basso peso molecolare ed antagonisti della vitamina K (AVK) sono stati però estrapolati da linee guida dell'adulto. Per quanto si utilizzino attualmente regimi con buona sicurezza ed efficacia, l'approccio iniziale non è stato corretto perché non ha tenuto in considerazione le peculiarità del sistema emostatico del bambino che possono avere grande influenza sull'efficacia dei farmaci anticoagulanti soprattutto quando si gestiscono neonati e lattanti. L'emostasi del neonato presenta infatti molte peculiarità². Le concentrazioni plasmatiche di alcuni fattori procoagulanti, anticoagulanti e fibrinolitici sono più basse rispetto a quelle del bambino e dell'adulto, il fibrinogeno presenta ancora caratteristiche fetali e le piastrine, sebbene sovrapponibili a quelle dell'adulto per numero e grandezza, risultano essere iporeattive agli stimoli con agonisti dell'aggregazione. L'emostasi neonatale può quindi essere definita "fisiologicamente alterata" ed il neonato affetto da "trombopatia costituzionale"; nonostante ciò i meccanismi emostatici sono assolutamente efficienti in vivo. La conoscenza delle peculiarità dell'emostasi neonatale consente l'adeguata interpretazione dei test emocoagulativi e l'adeguata gestione del neonato affetto da patologia emorragica o trombotica.

Gli ottimi risultati ottenuti nella gestione degli episodi tromboembolici nell'adulto con i nuovi anticoagulanti orali (NOA), ha consentito l'avvio di numerosi studi finalizzati all'utilizzo in pediatria. In questi studi vengono, finalmente, presi in considerazione i molti fattori che differenziano il bambino-

adolescente dall'adulto e questo sta consentendo di individuare regimi terapeutici che tengono in considerazione le caratteristiche peculiari dell'emostasi in età dello sviluppo, il metabolismo ed il peso. L'utilizzo di farmaci in sospensione orale o gocce permette di somministrare dosaggi età/peso correlati.

Attualmente il trattamento anticoagulante standard nella popolazione pediatrica prevede una terapia iniziale con eparina non frazionata (UHF) o eparina a basso peso molecolare (EBPM) ed un proseguimento con AVK. La durata del trattamento è di tre mesi per un primo episodio ad etiologia nota e risolta; sei-dodici mesi in caso di trombosi idiopatica e sine die in caso di recidiva in trombosi idiopatica^{3,4}.

L'utilizzo di UHF e AVK presenta delle limitazioni quali: il profilo farmacocinetico non prevedibile, la necessità di un continuo monitoraggio e le interazioni con farmaci ed alimenti.

Eparina non frazionata (UHF)

Agisce potenziando l'attività dell'ATIII su trombina, FXa, FIXa, FXIa. Ha un'emivita di 30-60 minuti e l'attività può essere monitorata mediante valutazione dell'aPTT o dell'attività antiXa.

L'eparina non frazionata può essere somministrata per via endovenosa, in infusione continua, ad un dosaggio di 18-20 U/kg (b. di età superiore a 12 mesi) o di 28 U/kg (neonati e lattanti). I bassi livelli di ATIII fisiologicamente presenti in età neonatale richiedono un dosaggio più alto. La somministrazione di un bolo iniziale consente di raggiungere più rapidamente i livelli desiderati di anticoagulazione ma può aumentare il rischio emorragico soprattutto nei nati pretermine⁵.

L'obiettivo è di raggiungere un range terapeutico dell'aPTT ratio pari a 0.8-1.2. I monitoraggi vanno eseguiti 4 ore dopo l'eventuale bolo, ogni 24 ore e 4 ore dopo ogni aggiustamento (correzioni: +/-10 -15% della dose di mantenimento). È segnalata un'alta variabilità inter-intra personale con una correlazione tra prolungamento dell'aPTT ed eparinemia non sempre lineare.

Vista la variabilità del valore dell'aPTT⁵ in età pediatrica, la valutazione dell'attività anti Xa risulta essere il test più attendibile per il monitoraggio, soprattutto nei neonati e nei lattanti. Il range terapeutico è 0.35- 0.7 U/ml.

I rischi associati alla terapia con UFH sono rappresentati da sanguinamenti maggiori (1.5-24%)⁶, dalla trombocitopenia associata ad eparina (1-2.3%) e dalla osteoporosi, molto rara ed associata all'uso prolungato del farmaco.

La breve emivita e la disponibilità dell'antidoto (solfato di protamina) rendono il farmaco sicuro ma la necessità di un accesso venoso per l'infusione e di prelievi ripetuti per il monitoraggio, lo rendono indicato solo per bambini ospedalizzati e con accessi venosi stabili.

EBPM

Le eparine a basso peso molecolare agiscono in presenza di ATIII inibendo il FXa. Hanno un'emivita di 4-6 ore e si somministrano per via sottocutanea. Il monitoraggio effettua mediante dosaggio dell'attività anti FXa che deve essere effettuato a 3-5 ore dalla somministrazione e dovrebbe raggiungere un range di 0.5 - 1 U/ml. Per la profilassi il range terapeutico è 0.25-0.5 U/ml. La dose iniziale è di 1 mg/Kg ogni 12 ore e la prima valutazione dell'anti FXa andrebbe programmata dopo la seconda o la terza somministrazione⁷. Nei neonati la dose di partenza è 1.5 mg/Kg ogni 12 ore. I bambini obesi richiedono un dosaggio più basso⁸.

Raggiunto il range terapeutico vanno programmati controlli regolari tenendo presente possibili rapide variazioni del peso del bambino.

Il rischio principale correlato alla terapia con EBPM è il verificarsi di un sanguinamento maggiore (2.9-5%). La trombocitopenia correlata all'eparina e l'osteoporosi sono estremamente rare.

AVK

Antagonizzano l'attivazione dei fattori II, VII, IX e X ma, la vitamina K, è anche necessaria per la sintesi di proteina C e proteina S che hanno però emivita più breve rispetto ai fattori della coagulazione⁹; per tale motivo gli AVK si associano alla terapia con eparina per 4-5 giorni per consentire il raggiungimento del range terapeutico dell'INR e gestire così lo stato di ipercoagulabilità transitorio associato al deficit di PC e PS.

Il dosaggio iniziale per os è di 0.1 mg/kg/die; tale dosaggio va poi modulato sulla base del valore dell'INR che deve raggiungere un valore di 2-3 (più alto in condizioni particolari come la presenza di protesi valvolari cardiache).

L'attività degli AVK è influenzata dai valori di vit. K e per tale motivo i genitori devono essere adeguatamente informati in merito agli alimenti ricchi in Vit K che possono essere introdotti nella dieta con attenzione e moderazione una volta raggiunto il range terapeutico.

L'utilizzo di AVK non è adatto all'età neonatale e nel lattante per molti motivi: non esistono formulazioni liquide, i livelli di Vit K sono fisiologicamente bassi, l'introduzione dietetica di vit K è molto variabile (bassi livelli nel latte materno ed alti nel latte formulato), l'esecuzione di prelievi ripetuti per il monitoraggio del PT (INR) può essere molto difficoltosa.

Il rischio di sanguinamento maggiore è pari al (0.05-3.2% per paziente/anno). È necessario verificare sempre l'eventualità di una gravidanza per la nota teratogenicità degli AVK.

Osteoporosi, calcificazioni tracheali o perdita di capelli sono eventi molto rari ed associati a terapie prolungate.

In caso di INR molto allungato (generalmente >8) in assenza di sanguinamenti significativi si può somministrare vitamina K (0.5-2 mg) mentre in caso di sanguinamento si può utilizzare plasma fresco congelato (20 cc/kg) o concentrati di complesso protrombinico o FVIIa ricombinante.

NAO

I NAO agiscono inibendo direttamente (Rivaroxaban, Apixaban) o indirettamente (Fondaparinux) il fattore Xa e direttamente la trombina (Dabigatran, Argatroban, Bivalirudin) Hanno la caratteristica di risentire poco o per nulla dell'interazione con ATIII o con le piastrine e quindi sembrano meno influenzati dalle peculiarità dell'emostasi in età pediatrica. I dosaggi devono essere modulati in base al peso e gli studi di farmacodinamica e farmacocinetica stanno fornendo dati utili per definire le corrette modalità di somministrazione. Si stanno studiando formulazioni in sospensione orale, quindi adatte all'uso pediatrico. Non richiedono monitoraggio e quindi permettono di evitare venipunture ripetute ma non esistono, al momento, antidoti il cui uso sia stato approvato in età pediatrica^{5, 10}.

I dati relativi alla fase III di sperimentazione del Rivaroxaban (studio EINSTEIN-Jr, multicentrico, aperto, controllato, randomizzato) sono stati presentati lo scorso anno a Melbourne (Australia), durante il meeting annuale dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)¹¹.

L'EINSTEIN-Jr ha incluso 500 pazienti, di età compresa fra 0 e 18 anni, arruolati in 28 paesi. Poco più della metà aveva una trombosi venosa non correlata a catetere venoso centrale, un quarto trombosi correlata a catetere e un altro quarto trombosi di un vaso cerebrale.

I bambini erano stati inizialmente trattati con eparina e necessitavano di una successiva terapia anticoagulante per almeno 90 giorni. Rivaroxaban è stato somministrato a dosi corrette in base all'età e al peso, equivalenti al dosaggio dell'adulto di 20 mg. Il farmaco si è dimostrato sicuro ed efficace come trattamento della trombosi venosa acuta in pazienti pediatriche. I risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la terapia anticoagulante standard in termini di tasso di trombosi venosa ricorrente sintomatica (1,2% vs 3,0%) e di sanguinamento clinicamente rilevante (3,0% vs 1,9%) nell'arco di 12 mesi. Il trial ha anche mostrato che il decorso clinico, l'efficacia e la sicurezza relative erano paragonabili a quelle nell'adulto.

Un altro NOA, il dabigatran, ha dimostrato avere efficacia e sicurezza comparabili allo standard di cura nei bambini (studi di fase III chiusi a nov 2019)¹².

Nessun NOA è attualmente approvato in Italia per l'uso in pazienti pediatriche.

I nuovi anticoagulanti orali si stanno dimostrando farmaci maneggevoli, sicuri ed efficaci anche in età pediatrica, aprendo così la porta ad una nuova era della terapia anticoagulante. La conclusione dei molti studi in corso condurrà all'identificazione delle molecole che meglio si presteranno all'utilizzo in pediatria e che potranno rendere la terapia anticoagulante in età pediatrica di più semplice attuazione semplificando le modalità di somministrazione, eliminando la necessità di monitoraggi invasivi ma mantenendo elevati livelli di sicurezza ed efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD, Yusuf H, Tsai J, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994–2009. *Pediatrics* 2012; 130: e812-20.
2. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1850-4.
3. Pollak AW, McBane RD 2nd. Succinct review of the new VTE prevention and management guidelines. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 394-408.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 7S–47S.
5. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2, Suppl): e737S–e801S.
6. Law C, Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr Drugs* 2015; 17: 105-14.
7. Yee DL, O'Brien SH, Young G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticoagulants in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 967-80.
8. Richard AA, Kim S, Moffett BS, Bomgaars L, Mahoney D Jr, Yee DL. Comparison of anti-Xa levels in obese and non-obese pediatric patients receiving treatment doses of enoxaparin. *J Pediatr* 2013; 162: 293-6.
9. Petäjä J, Manco-Johnson MJ. Protein C pathway in infants and children. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 349-62.
10. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2: 3292-316.
11. Male C, Lensing A, Kubitza D, et al. Rivaroxaban for the treatment of acute venous thromboembolism in children. Abstract presented at the Annual Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); July 6-19, 2019; Melbourne, Australia.
12. Albisetti M, Brandao L, Bomgaars L, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for treatment of venous thromboembolism in paediatric patients – results of the DIVERSITY trial. Abstract presented at the Annual Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); July 6-19, 2019; Melbourne, Australia.

Dott. Gianluca Frega, Specialista Pediatra in convenzione UOC Pediatria, Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2

Per la corrispondenza:
gianluca.frega@aslroma2.it

Direct Oral Anticoagulant (DOAC) in Oncologia

C. Cianfrocca

La patologia neoplastica ed il tromboembolismo venoso (TEV) presentano una stretta correlazione, come dimostrano i dati epidemiologici che stimano, nel paziente neoplastico, un rischio da 4 a 7 volte più elevato rispetto alla popolazione generale^{1,2}. Tra il 20 e il 30% delle prime diagnosi di evento tromboembolico risultano essere "cancro-relate"³. Nel paziente neoplastico la prevalenza di TEV clinicamente manifesta è di circa il 15% ed è associata a peggiore prognosi, rispetto ai pazienti affetti da neoplasia ma non da TEV⁴.

La base fisiopatologica di questa correlazione è rappresentata dallo stato di ipercoagulabilità correlato alla neoplasia a cui contribuiscono diversi fattori. *In primis* la microcircolazione del tumore, caratterizzata da vasi ectasici e ramificati, con flusso rallentato e tendenza alla stasi. Le cellule neoplastiche, d'altra parte, producono citochine quali il tumor necrosis factor (TNF), le interleuchine 1 e 6, che inducono l'esposizione del fattore tissutale (TF); alcune delle cellule neoplastiche sovraesprimono inoltre il TF e possono attivare il sistema coagulativo entrando nel torrente circolatorio sia come cellule intere che come microparticelle. Queste ultime possono essere generate anche dalle piastrine, dai leucociti e dalle cellule endoteliali. In alcuni casi di neoplasia epiteliale del tratto gastroenterico, le cellule secernono mucine, normalmente prodotte per lubrificare e prevenire la trasposizione batterica dal lume intestinale, anche nei vasi, così che queste grandi molecole carboidriche interferiscono nell'interazione tra globuli bianchi e l'endotelio nella circolazione sistemica con conseguente attivazione delle piastrine. Di recente è stato descritto il coinvolgimento delle reti extracellulari neutrofiliche (NETs),

espulse dai neutrofili attivati e costituite da fibre di cromatina; rappresentano un meccanismo di protezione nel contesto di patologie infettive poiché "imbrigliano" il batterio, ma nell'ambito della patologia tumorale formano un'impalcatura per le piastrine e gli eritrociti, favorendo invece la formazione del trombo. Infine i farmaci chemioterapici incrementano l'attività procoagulante, stimolano l'attivazione piastrinica e possono indurre danno endoteliale⁵.

I fattori di rischio per un evento tromboembolico venoso sono identificabili in tre categorie: inerenti al paziente, quali l'età più avanzata, il sesso femminile, l'etnia, l'ospedalizzazione, immobilità prolungata, pregresso episodio di TEV, comorbidità, leucocitosi e piastrinosi, trombofilia; inerenti alla neoplasia, come il tipo istologico, il sito della neoplasia e lo stadio della stessa ed infine quelli legati ai trattamenti chirurgici, chemioterapici, radioterapici nonché alla presenza di catetere venoso centrale (CVC) o l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi o le trasfusioni⁶. Uno dei principali fattori di rischio legati al tumore è lo stato metastatico dello stesso, come già evidenziato nel 2006 da uno studio retrospettivo sul California Cancer Registry, nel quale, in particolare, la maggiore incidenza di TEV nel primo anno si osservava, in ordine decrescente, nelle neoplasie metastatiche di pancreas, stomaco, vescica, utero, rene e polmone⁴.

Pur essendo riconosciuto l'elevato rischio tromboembolico correlato al cancro, al momento l'unico score validato per stimare il rischio tromboembolico e quindi la necessità di terapia profilattica nel paziente neoplastico in chemioterapia è il Khorana

score⁷ nel quale il maggior punteggio, corrispondente a 2 punti, viene assegnato ai tumori a rischio molto elevato, ovvero stomaco e pancreas, mentre i tumori ad alto rischio (polmone, ginecologici o del tratto genitourinario escluso la prostata), la condizione di obesità, l'anemia, la piastrinosi o la leucocitosi conferiscono 1 punto. Il Khorana score permette di individuare pazienti a basso, intermedio o ad alto rischio, utilizzando un cut off di 2 punti; sostanzialmente, però, pone nel computo solo il sito del tumore e alcuni biomarkers ematici. Recentemente, pertanto, è stata proposta la validazione di uno score che valuti in maniera più estesa i fattori di rischio coinvolti: il COMPASS CAT score applicabile ai pazienti affetti da neoplasia della mammella, ovaio, polmone o colon retto. In questo score vengono presi in considerazione anche i trattamenti, la presenza di CVC e lo stadio avanzato della neoplasia nonché fattori legati al paziente come le comorbidità cardiovascolari, la recente ospedalizzazione e l'anamnesi positiva per pregresso TEV, permettendo, così, una valutazione globale del singolo paziente⁸. Allo stato attuale le linee guida delle società oncologiche basano le loro raccomandazioni sul Khorana score, riservando il trattamento profilattico solo ai pazienti ad alto rischio (con un punteggio superiore a 2) e sconsigliando l'uso routinario della profilassi nei pazienti a basso rischio. Come scelte terapeutiche vengono indicate l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e, grazie ai risultati del Cassini Trial⁹ e dell'AVERT trial¹⁰, anche Rivaroxaban e Apixaban. Questi due trial sono entrambi randomizzati, a doppio cieco e verso placebo; nel Cassini nel braccio trattato con Rivaroxaban 10 mg/die si osservava una riduzione degli eventi tromboembolici solo durante il periodo d'intervento mentre nell'AVERT trial, i pazienti trattati con apixaban 2.5 mg *bis in die* presentavano una minore incidenza di malattia tromboembolica ma un maggior numero di sanguinamenti.

Se da un lato la scelta della profilassi del paziente affetto da cancro risulta non agevole, ancor più difficile risulta la terapia. Questo tipo di pazienti, rispetto a soggetti non affetti da neoplasia, ha infatti un maggior rischio di TEV, ma anche una maggiore incidenza di ricorrenza della malattia tromboembolica nonché di emorragia¹¹, così da richiedere un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nel trattamento.

La pietra miliare della terapia è rappresentata dalle eparine a basso peso molecolare, grazie allo studio CLOT¹², un trial randomizzato e controllato, a due bracci di trattamento per 6 mesi, uno con VKA e l'altro con dalteparina, in cui quest'ultima risulta superiore ai dicumarolici nel ridurre il rischio di ricorrenza di malattia tromboembolica senza differenze statisticamente significative nell'incidenza di emorragia. Studi successivi con enoxaparina (ONCENOX e CANTHANOX) e tinzaparina (LITE e CATCH)¹³ non hanno raggiunto risultati statisticamente significativi, tranne nel caso del LITE e, fatta eccezione per il CATCH, sono tutti gravati da scarsa numerosità del campione. Le linee guida delle società di oncologia o di cardiologia fino al 2018 indicavano come prima scelta per la terapia del TEV l'eparina a basso peso molecolare rispetto ai VKA e agli anticoagulanti orali diretti. L'esperienza nel mondo reale, tuttavia, già negli ultimi anni, dimostrava un uso più diffuso degli anticoagulanti orali diretti rispetto a quanto indicato nelle linee guida. Uno studio retrospettivo su un registro americano, lo Humana database, su circa 2400 pazienti con nuova diagnosi di neoplasia, mostrava che solo 660 erano in terapia con EBPM, mentre circa 1000 assumevano VKA e circa 700 rivaroxaban¹⁴. Questo uso dei DOAC è imputabile alla progressiva diffusione degli stessi nel trattamento del TEV ma anche alle analisi delle sottopopolazioni dei grandi trial registrativi degli stessi. Va tuttavia notato che la numerosità dei pazienti affetti da neoplasia

nel RE-COVER, EINSTEIN DVT/PE, AMPLIFY e HOKUSAI VTE è piuttosto scarsa ed i criteri di inclusione ed esclusione non sempre ben definiti¹⁵. Lo svolgimento di trial disegnati appositamente per i pazienti affetti da neoplasia ha invece permesso di ottenere evidenze più robuste per il trattamento del TEV con i Direct Oral Anticoagulant (DOAC). Nell'HOKUSAI VTE CANCER sono stati arruolati 1050 pazienti, per l'89% affetti da neoplasia solida, soprattutto del colon retto, polmone, tratto genito-urinario e mammella e randomizzati a trattamento con edoxaban o dalteparina: non c'è stata differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint primario, un composito di TEV ed emorragia, durante il follow up a 6-12 mesi. Nel SELECT D l'arruolamento è di circa 400 pazienti, per un follow up di 6 mesi, in un confronto tra rivaroxaban e dalteparina, con esclusione però di pazienti affetti da neoplasia esofagea e gastroesofagea in seguito ad un'analisi ad interim sulla sicurezza nei primi 220 pazienti arruolati: i pazienti in terapia con rivaroxaban presentano una minore incidenza di TEV ricorrente, una frequenza simile di sanguinamento maggiore ed una maggiore incidenza di emorragia non maggiore clinicamente rilevante¹⁵. Le linee guida della società europea di cardiologia per la diagnosi ed il trattamento dell'embolia polmonare¹⁶ nonché le linee guida delle società oncologiche italiana e americana hanno recepito i risultati di questi trial ponendo indicazione al trattamento con rivaroxaban o edoxaban come alternativa all'EBPM per il trattamento iniziale e a lungo termine della malattia tromboembolica nel paziente neoplastico, con cautela nei soggetti affetti da cancro gastrico o del tratto genitourinario per l'aumentato rischio di sanguinamento. Le stesse linee guida forniscono indicazioni meno forti per quanto riguarda il paziente affetto da neoplasia cerebrale; sono invece concordi nell'attribuire al TEV incidentale lo stesso profilo di rischio della malattia

sintomatica e quindi la necessità dello stesso tipo di trattamento. Per quanto riguarda l'apixaban, nell'ADAM VTE trial, su 280 pazienti, questo risulta superiore alla dalteparina negli outcome di efficacia e sicurezza¹⁷. È attualmente *on going* un trial con una numerosità maggiore, il CARAVAGGIO study, che possa confermare tali risultati.

Oltre al rischio emorragico, nel paziente neoplastico vanno inoltre considerate situazioni incidentali come l'emesi secondaria alla terapia, che può rendere difficoltosa la somministrazione orale, o citopenie, ma soprattutto le interazioni farmacologiche, dato che molti chemioterapici vengono metabolizzati dal CYP3A4 o dalla glicoproteina P, gli stessi utilizzati dai DOAC, e che spesso i protocolli terapeutici prevedono l'uso combinato di più farmaci. L'interazione dei chemioterapici con i citocromi può inoltre tradursi in induzione o inibizione, o, come nel caso degli antagonisti del recettore della neurochinina 1, in entrambe le condizioni a seconda del livello plasmatico del chemioterapico. Le interazioni farmacologiche, sono al momento, puramente teoriche, non essendo stati finora condotti studi clinici su chemioterapici e DOAC.

Essendo quindi ben lungi dall'essere risolto, il nodo della terapia anticoagulante nel paziente neoplastico prevede ad oggi indicazioni non complete e con evidenza non elevata. La Società Europea di Oncologia Medica ha proposto pertanto un algoritmo di trattamento (Fig. 1) che prende in considerazione come primo fattore la conta piastrinica, con un cut-off di 50.000, al di sotto del quale il trattamento prevede l'uso dell'EBPM o dell'eparina non frazionata solo in caso di elevato rischio di progressione della malattia tromboembolica, laddove il rischio sia basso e le piastrine siano di numero inferiore alle 25.000 non va impostata la terapia anticoagulante oppure, se il valore di

piastrine è superiore alle 25.000 la terapia l'eparina va somministrata a dose ridotta o profilattica. Al di sopra del valore indicato di cut-off, la terapia con EPBM o

DOAC va decisa in base al rischio di sanguinamento, alle sospette interazioni farmacologiche e alla preferenza del paziente¹⁸.

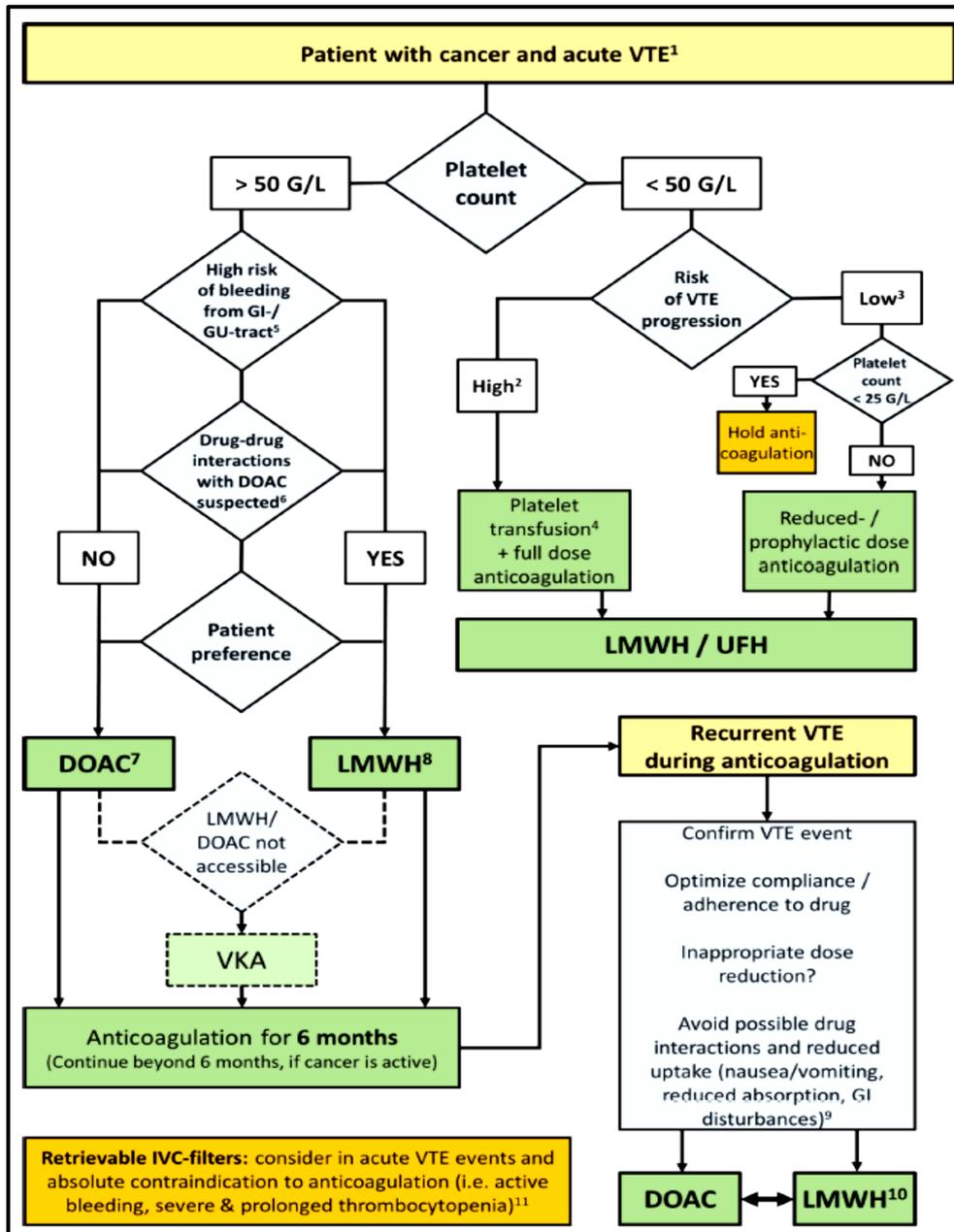


Fig. 1: Treatment algorithm for patients with cancer and acute VTE¹⁸ (from Florian Moik, Ingrid Pabinger, Cihan Ay. How I treat cancer-associated thrombosis. ESMO Open 2020; 5)

BIBLIOGRAFIA

1. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107 (Suppl. 1), S17-S21.
2. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001275.
3. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-23.
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
5. Nadir Y, Brenner B. Cancer and thrombosis – New insights. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 9: e0033.
6. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117: 219-30.
7. Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, et al. Validation of the Khorana Score in a Large Cohort of Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *Blood* 2016; 128: 879.
8. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. COMPASS–CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017; 10: 1222-31.
9. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720-8.
10. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711-9.
11. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
13. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: on the treatment of cancer-related venous thromboembolism and their potential anti-neoplastic effect. *Cancers* 2019; 11: 46.
14. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol* 2018; 93: 664-71.
15. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019; 30: 897-907.
16. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.
17. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411-21.
18. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open* 2020; 5: e000610.

Dott.ssa Cecilia Cianfrocca, U.O.S.D. Medicina Vascolare e Autoimmunità, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma 2

Per la corrispondenza:
ceciliacianfrocca.dr@gmail.com

I biosimilari sono un'opportunità?

A. Santoliquido

In un'epoca di contenimento dei costi la spesa farmaceutica convenzionata, vale a dire a carico del Servizio Sanitario Nazionale, rappresenta una voce sicuramente rilevante. Il fabbisogno sanitario nazionale calcolato per l'anno 2019 è risultato pari a 114 miliardi di euro, l'8% dei quali necessari a coprire i costi della spesa farmaceutica convenzionata. A questi vanno aggiunti i costi relativi alla spesa farmaceutica ospedaliera per acquisti diretti o per conto pari ad un ulteriore 7% del fabbisogno sanitario nazionale. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della Salute, è stato inoltre istituito un fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi non oncologici, con una dotazione di 500 milioni di euro annui, ed un ulteriore fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui. Tutte queste voci di spesa impegnano complessivamente 18 miliardi di risorse pubbliche per l'acquisto di farmaci. Proprio in rapporto al tentativo di contenimento della spesa con la legge 28/12/1995 art. 130 comma 3, ha introdotto il farmaco "generico", termine successivamente sostituito e ridefinito come "medicinale equivalente" dalla legge 149 del 26 luglio 2005. Quando la specialità medicinale non è più coperta da brevetto vengono immessi in commercio farmaci che hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanza attiva (contengono quindi la stessa quantità e qualità di principio attivo), la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento ed analoghe modalità di rilascio (equivalente farmaceutico), con bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Normalmente il prezzo del farmaco equivalente è inferiore di almeno il 20% rispetto al medicinale di riferimento.

Affinché un farmaco possa essere denominato generico o equivalente, quindi, è necessaria l'esistenza di un medicinale originatore di riferimento già approvato da un'autorità regolatoria della Unione Europea da almeno 10 anni sulla base di un dossier completo, che debba essere bioequivalente al medicinale di riferimento (attraverso studi di bioequivalenza si verifica l'assenza di differenze clinicamente rilevanti tra l'originatore e l'equivalente). Le autorità regolatorie indicano una differenza di biodisponibilità tra originatore ed equivalente compresa tra l'80% e il 125% dei parametri di riferimento, mentre secondo le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali lo stesso margine è più contenuto (90 -111,11%) in caso di medicinali con indice terapeutico ristretto. Gli originatori da cui derivano i farmaci equivalenti sono farmaci di sintesi chimica, a basso peso molecolare, con struttura semplice, caratterizzati da un'assenza di modifiche post-trasduzionali e sono quindi facilmente riproducibili: il farmaco generico è considerato identico al medicinale di riferimento. Negli ultimi anni sono stati introdotti per la cura di malattie complesse i farmaci biologici, molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio all'interno di sistemi viventi (cellule eucariote o procariote). La sintesi di un farmaco biologico è sicuramente molto complessa in quanto richiede un processo produttivo molto elaborato che ne definisce le sue caratteristiche. Un qualsiasi intervento all'interno di questo processo produttivo può alterare significativamente la composizione del composto proteico e, quindi, l'efficacia del farmaco biologico e l'eventuale comparsa di effetti collaterali. A differenza di un farmaco di sintesi il farmaco biologico ha un elevato peso molecolare, una struttura complessa e presenta modifiche post-trasduzionali. Proprio per questo motivo i farmaci biologici sono simili e non identici e presentano una

variabilità in lotti diversi anche dello stesso farmaco. I farmaci biologici sono progettati per agire su uno specifico recettore, con lo scopo di modificare il processo della malattia stessa. Sono farmaci biologici, ad esempio, gli anticorpi monoclonali, le terapie geniche e alcuni tipi di ormoni. Proprio perché costituiti da molecole proteiche complesse, i farmaci biologici presentano un'elevata immunogenicità in rapporto alla possibilità che l'organismo in cui vengano introdotti li possa riconoscere come "non self", con possibile neutralizzazione dell'effetto del farmaco da parte dell'organismo stesso. Tale immunogenicità può portare anche ad importanti effetti collaterali, quali fenomeni allergici, che si correlano al processo di produzione del farmaco, con possibile presenza di "impurità", alle caratteristiche del processo produttivo, alla durata del trattamento, alla sede di somministrazione ed alle caratteristiche del singolo paziente. La cessazione della copertura brevettuale di alcuni farmaci biologici ha portato all'immissione in commercio dei biosimilari, i quali devono dimostrare la comparabilità del farmaco definita come la somiglianza del farmaco con il prodotto originale di riferimento e la similarità del farmaco definita come la ripetibilità del processo produttivo. I farmaci biosimilari, in quanto ricavati da organismi viventi, possono presentare lievi differenze rispetto al medicinale di riferimento. Tali lievi differenze non sono clinicamente significative, nella misura in cui non impattano sulla sicurezza e sull'efficacia del farmaco stesso. Lo scopo dello sviluppo dei medicinali biosimilari è dimostrarne la biosimilarità, ossia l'elevata similarità in termini di struttura, attività biologica e profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità. La comparabilità con il farmaco di riferimento richiede l'esecuzione di una valutazione non clinica, mediante studi in vitro ed in vivo, ed una comparazione clinica, con studi di farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia, immunogenicità e sicurezza. Una volta dimostrata la biosimilarità del medicinale, è

possibile fare affidamento ai dati di sicurezza ed efficacia del medicinale di riferimento, evitando quindi di ripetere gli studi clinici già condotti con il medicinale di riferimento stesso. Il farmaco biosimilare deve essere sempre identificabile, il suo nome commerciale deve essere «brand» (ad esempio non enoxaparina ma nome commerciale) o il nome generico seguito dal nome dell'azienda. Proprio in rapporto alla variabilità dei singoli farmaci biosimilari (ed anche degli stessi farmaci biologici), per questi non è prevista dall'AIFA la sostituzione automatica da parte del farmacista (dispensazione da parte del farmacista di un farmaco invece di un altro equivalente ed intercambiabile senza consultare il medico prescrittore) come invece avviene per il farmaco equivalente o generico. I farmaci biosimilari presentano un costo nettamente inferiore rispetto al farmaco biologico di riferimento (per le eparine a basso peso molecolare, ad esempio, si parla di una riduzione della spesa pari al 30% circa) e l'impossibilità da parte del farmacista di operare la sostituzione automatica al momento della dispensazione fa cadere sul medico prescrittore l'onere della scelta. Le regioni, nell'ambito della loro autonomia in merito di politica sanitaria, hanno provveduto ad emanare delle direttive che in qualche modo limitano l'autonomia decisionale da parte del medico prescrittore, obbligando in alcuni casi a ricorrere solo ad alcuni biosimilari. Per le prescrizioni normate dalla legge 648/96 relativamente alla profilassi primaria con eparina a basso peso molecolare della malattia tromboembolica venosa nelle patologie neoplastiche o in gravidanza e nella somministrazione mediante distribuzione in nome e per conto (DPC), come avviene per la profilassi della malattia tromboembolica venosa in ortopedia ed in chirurgia maggiore, sono state effettuate delle gare a carattere regionale coinvolgenti le varie aziende produttrici di biosimilari da cui sono risultate delle aziende aggiudicatrici: le eparine somministrabili a carico del servizio sanitario nazionale sono solo quelle vincitrici del bando.

Nel trattamento della malattia tromboembolica venosa con eparina a basso peso molecolare il medico prescrittore è obbligato a somministrare il biosimilare anziché l'originator ed in caso contrario la scelta va giustificata mediante compilazione di moduli preposti al riguardo. Questi provvedimenti hanno fatto sorgere dei dubbi relativi al diritto alla salute ed alla libertà prescrittiva del medico ed ha portato il Tribunale Amministrativo Regionale della Regione Toscana (sentenza 400/2019) ad annullare la Delibera della Giunta Regionale della Toscana n. 194/2018 ritenendo "illegittima, con riferimento ai farmaci biologici, la previsione di un meccanismo autorizzatorio che ancora l'acquisto in deroga di farmaco biologico non aggiudicato, non già alla valutazione medica di appropriatezza di cura e di garanzia della continuità terapeutica, bensì esclusivamente a valutazione di carattere economico". La delibera della Giunta Regionale infatti recitava che "tutte le richieste di acquisizione di farmaci diversi da quelli aggiudicati devono essere inserite a cura delle farmacie aziendali di riferimento nel "portale estar – richiesta nuovi prodotti" secondo le proprie procedure interne. Le richieste inserite nel portale sono valutate dal settore politiche del farmaco ed appropriatezza, avvalendosi delle competenze dell'organismo Toscano Per Il Governo Clinico (OTGC) ed il gruppo HTA di ESTA. La valutazione sarà improntata sulle politiche di governance della spesa e della sostenibilità dell'assistenza farmaceutica regionale, limitando la variabilità geografica nell'assistenza regionale". È proprio quest'ultimo punto l'oggetto del contendere: il

giudizio si baserebbe non sulla valutazione medica di appropriatezza della cura e di continuità terapeutica ma su aspetti unicamente di natura economica.

È indubbio che il dibattito sulla contrapposizione tra autonomia decisionale del medico e contenimento della spesa sanitaria rappresenterà sempre più un elemento di contrasto che vede il paziente al centro della discussione: tale aspetto è ormai di comune riscontro nella gestione ospedaliera ed ambulatoriale delle patologie a maggior impatto sociale (aumento dei costi dei device per le malattie cardiovascolari, farmaci biologici ed a target cellulare nella gestione delle patologie neoplastiche). Un possibile campo di intervento sulla riduzione della spesa è sicuramente quello della spesa farmaceutica convenzionata. In questo ambito i biosimilari rappresentano sicuramente una grande opportunità: rendere disponibili i farmaci biologici, concepiti per la cura di malattie complesse, ad una platea più ampia di pazienti mediante il ricorso ai biosimilari può determinare un netto miglioramento della qualità di vita del paziente con ulteriore riduzione della spesa in termini di miglioramento della morbilità e del ricorso alle cure ospedaliere da parte del paziente stesso.

Prof. Angelo Santoliquido, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
angelo.santoliquido@policlinicogemelli.it

Arteriopatie periferiche e cardiopatia

R. Pepe

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e disabilità in Europa¹.

In una larga percentuale di individui la malattia coronarica (CAD) è causa di mortalità ma l'ictus, l'insufficienza renale e le complicanze legate alla ischemia severa degli arti inferiori contribuiscono in maniera importante ad una prognosi negativa.

Nel 2007 la pubblicazione del REACH Registry² evidenziava che una sostanziale percentuale di pazienti con CAD associa patologia cerebrovascolare o degli arti inferiori o entrambe.

Le Linee Guida dell'ESC nel 2011 per la prima volta pongono l'accento sull'importanza che i pazienti coronaropatici vengano valutati anche in altri distretti definiti periferici anche se asintomatici, per la possibilità che tale informazione possa modificare la strategia del trattamento e la prognosi del paziente.

Viene pertanto introdotto il termine di PAD (Peripheral Artery Disease) per includere tutte le localizzazioni vascolari periferiche ad esclusione dell'aorta.

La malattia aterosclerotica degli arti inferiori (LEAD), che colpisce circa 200.000 milioni di persone nel mondo soprattutto di sesso maschile nei paesi a più alto sviluppo socio economico, si manifesta clinicamente intorno ai 50 anni e aumenta numericamente con l'avanzare dell'età.

Lo studio Framingham ha dimostrato infatti che la Claudicatio Intermittens (CI) ha un progressivo incremento dallo 0.4/1000 nei maschi di 35-45 anni allo 0.6/1000 al di sopra dei 65 anni o più³. Ma se dal punto di vista evolutivo l'arteriopatia degli arti inferiori è una malattia relativamente benigna (2/100 con CI saranno amputati a 5 anni) quale marker di rischio cardiovascolare, è invece un potente indicatore sia per morbilità (IMA e Ictus) che mortalità (Fig. 1).

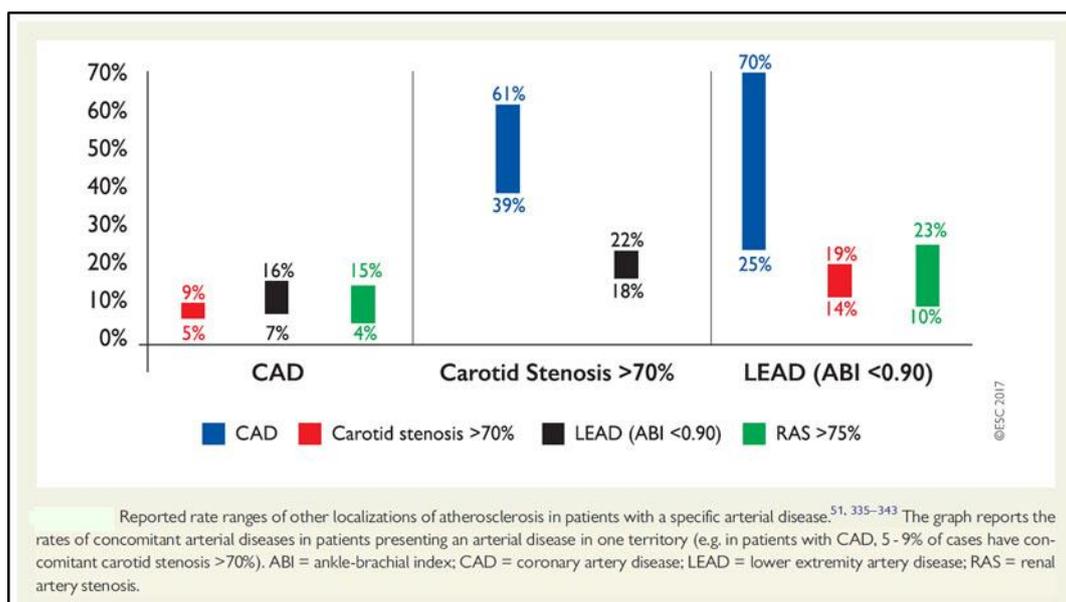


Fig. 1: Arteriopatia degli arti inferiori, stenosi carotidea e coronaropatia.

(From: 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS))

L'andamento epidemiologico della arteriopatia degli arti inferiori è sicuramente legato ai fattori di rischio, specialmente fumo e diabete, ma anche alle attuali maggiori possibilità di sopravvivenza dei pazienti con CAD e ictus che ne permettono la slatentizzazione nel tempo.

I fattori di rischio della PAD sono quelli propri della malattia aterosclerotica anche se per alcune localizzazioni sono poche le evidenze che permettano di collegare i fattori di rischio allo sviluppo della malattia. Inoltre, anche se specifici fattori di rischio potrebbero essere più importanti per alcune localizzazioni, ci sono pochi studi comparativi che lo possano confermare.

Il fumo ed il diabete hanno dimostrato essere collegati alla comparsa di LEAD, ma soprattutto il diabete e la sua durata correla strettamente con la cardiopatia e l'arteriopatia degli arti inferiori.

Molti studi hanno dimostrato un incremento della morbilità, mortalità cardiovascolare e mortalità totale nei pazienti sia asintomatici che sintomatici per arteriopatia obliterante degli arti inferiori, anche dopo correzione per i convenzionali fattori di rischio. Uno studio di Fowkes pubblicato su JAMA ha infatti dimostrato come un Indice Caviglia/Braccio (ABI) di 0.90 o inferiore associato con uno Framingham score < 10 -19% correla con il doppio della percentuale a 10 anni degli eventi coronarici, mortalità cardiovascolare e mortalità totale⁴.

Uno studio più recente pubblicato su Vascular Surgery conferma che il 20% dei pazienti sintomatici per claudicatio intermittens a 5 anni avrà un IMA o un Ictus e una mortalità del 10-15%⁵, confermando che questa popolazione rappresenta un importante sottogruppo sul quale applicare una più severa ed efficace prevenzione

secondaria e sottolineando che la rilevazione dell'indice caviglia/braccio fornisce un'informazione aggiuntiva sull'aumentato rischio cardiovascolare.

Da tale studio è emerso inoltre che anche i pazienti coronaropatici che abbiano una arteriopatia degli arti inferiori asintomatica avranno una prognosi peggiore.

In una metanalisi condotta su circa 29.000 pazienti si è evidenziato che LEAD è un fattore predittivo indipendente di outcome peggiore anche nei pazienti già ad alto rischio dopo un infarto miocardico acuto, con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o scompenso o entrambi⁶.

Il PEGASUS Trial ha dimostrato, in un follow up a tre anni, che pazienti coronaropatici e LEAD hanno una percentuale raddoppiata di morte per tutte le cause, morte cardiovascolare, ictus ed eventi cardiaci maggiori (MACE)⁷.

Nel CONFIRM registry la TC coronarica ha inoltre confermato la coronaropatia ostruttiva prevalentemente calcifica nel 25% dei 7590 pazienti con LEAD asintomatici per angor⁸.

Considerata l'evidente coesistenza delle due forme cliniche di aterosclerosi e i vantaggi in termini di prevenzione delle complicanze che si potrebbero trarre, lo screening per la localizzazione a carico degli arti inferiori potrebbe essere eseguita in maniera non invasiva, a basso costo ed estremamente veloce attraverso la rilevazione dell'ABI. Tuttavia un recente trial (AMERICA) avrebbe fallito nel dimostrarne il vantaggio⁹, ma lo studio era piccolo e con alcune limitazioni e pertanto non si può escludere il ruolo dello screening nella stratificazione prognostica dei pazienti con CAD asintomatici per arteriopatia degli arti inferiori.

L'evoluzione della compromissione coronarica aumenta il rischio di scompenso cardiaco che può associarsi con LEAD, dato peraltro documentato in letteratura¹⁰.

Numerose possono essere le cause comuni: i fattori di rischio, l'attivazione di fattori infiammatori, la rigidità parietale aortica che aumenta il postcarico del ventricolo sinistro, l'alterato flusso coronarico, l'ipertensione, l'ipertrofia ventricolare ed infine la disfunzione diastolica e lo scompenso (Fig. 2).

D'altra parte lo scompenso può mascherare i sintomi della claudicatio che comporta una sottovalutazione delle condizioni del paziente.

Studi osservazionali e metanalisi dimostrano come l'arteriopatia degli arti inferiori associata a scompenso cardiaco è un fattore di rischio indipendente per ospedalizzazione e mortalità¹¹.

Il 7% dei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione < 35% sarebbe associato ad un rischio aumentato di circa 1.3 volte di morte per tutte le cause di ospedalizzazione.

Inoltre fra i pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco è stata rilevata una prevalenza di arteriopatia subclinica degli arti inferiori nel 19% dei casi ed una arteriopatia clinicamente manifesta nel 7%.

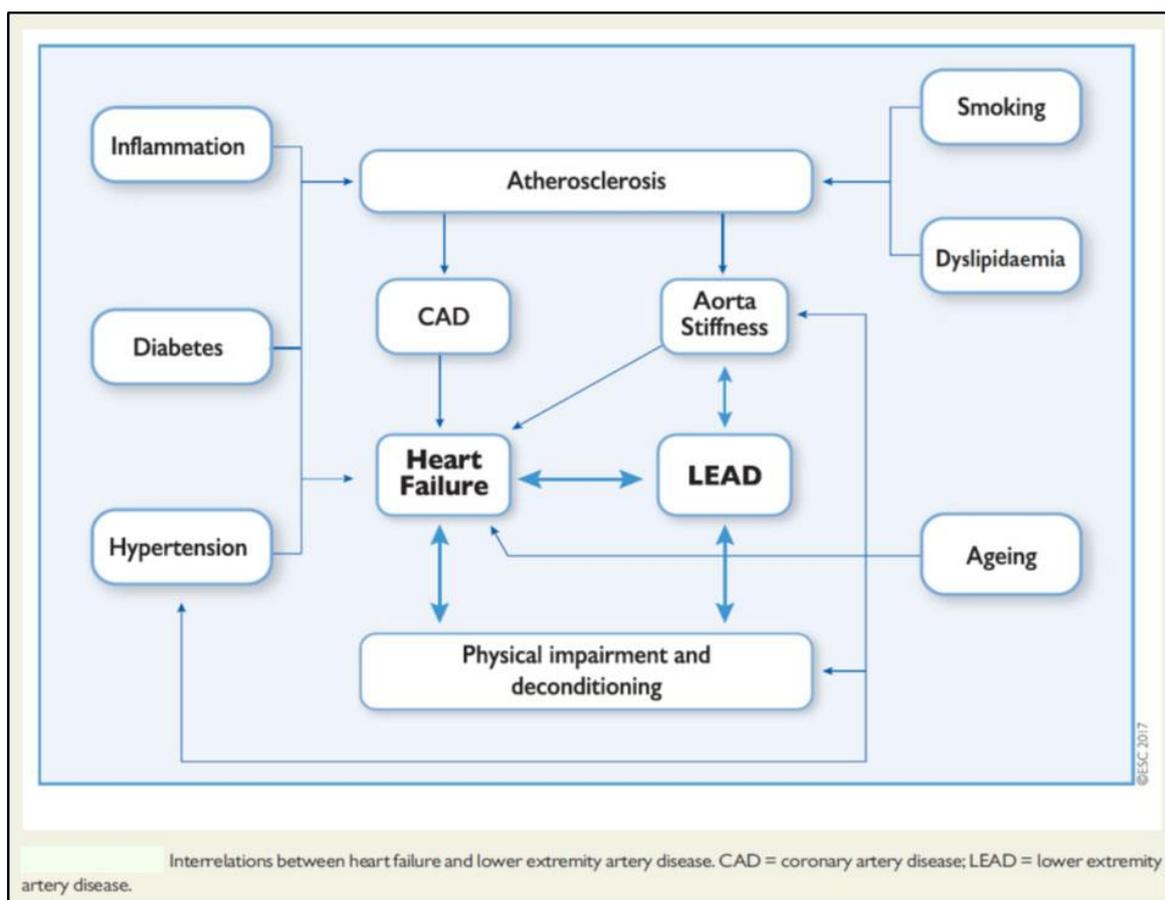


Fig. 2: Scompenso cardiaco e arteriopatia degli arti inferiori.

(From: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). ESC Cardio Med, Nov 2019)

Non si può quindi escludere l'utilità di una valutazione dell'indice caviglia/braccio quale indicatore prognostico anche in questa popolazione.

Nei pazienti arteriopatici che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione la valutazione cardiologica è fondamentale per l'esito a breve e lungo termine. È stato infatti dimostrato che nei pazienti con LEAD lo scompenso cardiaco può essere associato ad una peggiore prognosi dell'arto trattato. Un articolo pubblicato su Journal Vascular Surgery conferma che una frazione di eiezione <40%,

non è solo indicativa di una riuclusione dopo intervento di rivascolarizzazione per via endovascolare, ma anche e soprattutto è un fattore di rischio indipendente per un outcome peggiore¹².

Infine, nei pazienti con ischemia critica degli arti e scompenso cardiaco il follow up a 5 anni ha dimostrato che non c'è differenza, in termini di amputazione o eventi avversi maggiori per l'arto rivascolarizzato, indipendentemente dal valore della frazione di eiezione (FE) (Fig. 3).

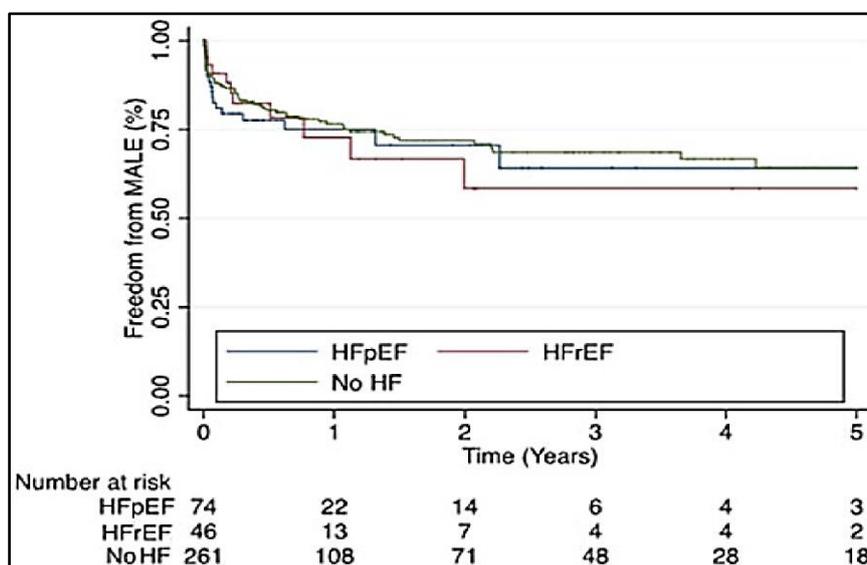


Fig. 3: Kaplan-Meier survival curves comparing those with no-HF vs HFpEF vs HFrEF in terms of freedom from MALE. (From: Kaira KB, Brinza E, Singh GD et al: Long term outcomes in patients with critical limb ischemia and heart failure with preserved reduced ejection fraction. Vascular Medicine 2017. Vol 22 (4) 307-315)

Alla luce delle attuali conoscenze, le possibilità terapeutiche non hanno modificato in maniera significativa la prognosi di tali pazienti ma i risultati del trial COMPASS, condotto nel 2016 su circa 27.000 pazienti, ci ha fornito incoraggianti prospettive.

L'utilizzo di un anticoagulante orale diretto a basso dosaggio, Rivaroxaban 2.5 mg, in

associazione con Aspirina 100 mg versus Aspirina 100 mg da sola, ha permesso una RRR del 28% di eventi cardiaci maggiori ed una riduzione del 46% delle amputazioni maggiori.

La possibilità di utilizzare tale trattamento nei pazienti ad alta complessità rappresenta un importante progresso nella loro gestione.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329-40.
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-206.
3. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007; 45: 1185-91.
4. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-208.
5. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015; 61 (3 Suppl): 2s-41s.
6. Inglis SC, Bebchuk J, Al-Suhaim SA, et al. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: An individual-patient meta-analysis of 28.771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1094-101.
7. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2719-28.
8. Cho I, Chang H, Sung JM et al. Coronary computed tomography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry. *Circulation* 2012; 126: 304-13.
9. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV et al. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA study. *Int J Cardiol* 2018; 254: 36-42.
10. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17-24.
11. Jones WS, Clare R, Ellis SJ et al. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACION). *Am J Cardiol* 2011; 108: 380-4.
12. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA et al. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 353-62.

Dott.ssa Rita Pepe, Dirigente Medico
Responsabile UOSD Angiologia, Ospedale
Sant'Eugenio, ASL Roma 2

Per la corrispondenza: rita.pepe@aslroma2.it

Arteriopatie periferiche rivascolarizzate: terapia medica

A.R. Rizzo, F. Accrocca, R. Gabrielli, A. Siani, S. Bartoli

L'arteriopatia periferica (PAD) rappresenta una delle più frequenti manifestazioni della malattia aterosclerotica. La PAD è presente nel 4-12% dei soggetti di fascia di età 55-70 anni, e la sua prevalenza aumenta con l'età¹.

La PAD rappresenta il più potente marker di rischio cardiovascolare sia per morbilità che mortalità (IMA ed ictus cerebri)². La mortalità cardiovascolare, soprattutto per infarto del miocardio e ictus, è 3-4 volte maggiore rispetto ai soggetti di pari età e sesso senza claudicatio¹. Inoltre una concomitante PAD in pazienti con una cardiopatia ischemica comporta una maggiore gravità della malattia coronarica e una più rapida progressione con una prognosi più sfavorevole per quanto attiene agli eventi cardiovascolari^{2,3}.

Nonostante queste evidenze, la PAD rimane sottostimata e sottotrattata per quanto attiene al controllo dei fattori di rischio. Le recenti linee guida europee ESC-ESVS 2017 identificano chiaramente l'importanza dell'approccio clinico per rilevare la PAD, che dovrebbe coinvolgere sia i medici di Medicina Generale che gli specialisti.

Il trattamento infatti, è multidisciplinare e può essere suddiviso in alcune categorie in relazione allo stadio clinico:

- terapia preventiva della morbilità-mortalità cardiovascolare e della progressione della malattia (prevenzione secondaria);

- terapia fisica e farmacologica del paziente sintomatico;

- terapia chirurgica (classica, endovascolare o ibrida);

- terapia palliativa.

L'approccio terapeutico nei pz con PAD include due aspetti:

1. valutare i sintomi specifici in base al distretto anatomico e il rischio correlato alla lesione;

2. gestire il rischio correlato ad eventi cardiovascolari.

La Best Medical Therapy (BMT) della PAD, indicata dalle linee guida americane prima (2016)⁴ ed europee poi (2017)⁵, comprende sia la correzione dei fattori di rischio sia i cambiamenti degli stili di vita considerati terapeutici con l'obiettivo di ridurre non solo i sintomi e migliorare la capacità funzionale del paziente, ma di rallentare la progressione dell'aterosclerosi sistemica e la riduzione della morbilità e mortalità per cause cardiache e cerebrovascolari^{6,7} (Tab. 1).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Smoking cessation is recommended in all patients with PADs. ^{27,28}	I	B
Healthy diet and physical activity are recommended for all patients with PADs.	I	C
Statins are recommended in all patients with PADs. ^{31,32}	I	A
In patients with PADs, it is recommended to reduce LDL-C to < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or decrease it by ≥ 50% if baseline values are 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). ²⁵	I	C
In diabetic patients with PADs, strict glycaemic control is recommended.	I	C
Antiplatelet therapy is recommended in patients with symptomatic PADs. ⁵¹	I	C ^d
In patients with PADs and hypertension, it is recommended to control blood pressure at < 140/90 mmHg. ^{41,42,52}	I	A
ACEIs or ARBs should be considered as first-line therapy ^c in patients with PADs and hypertension. ^{47,53}	IIa	B

Tab. 1: BMT nella PAD (Linee guida ESC-ESVM 2017)

La terapia medica dovrebbe considerare in modo differente la PAD asintomatica, nella quale l'obiettivo più importante è quello di ridurre i "Major Adverse Cardiac Events" (MACE), e la PAD sintomatica, nella quale gli obiettivi sono quelli di ridurre MACE e i "Major Adverse Limb Events" (MALE) e di migliorare i sintomi della malattia.

Le statine sono indicate sia nei pazienti asintomatici che nei pazienti sintomatici, nei quali riducono effettivamente il rischio di MACE e MALE e migliorano i sintomi nella claudicatio intermittens (CL). Le nuove linee guida ESC del 2017, confermano come l'uso di statine nei pazienti con PAD rappresenta una delle azioni terapeutiche più importanti per attuare la cosiddetta miglior terapia medica. Dato che la presenza di PAD è strettamente correlata a manifestazioni di aterosclerosi polidistrettuale, l'impiego di statine nei pazienti con PAD riduce mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari^{6, 7, 8, 9}. Inoltre secondo le attuali linee guida ESC-ESVM 2017,

si consiglia come target pressione arteriosa <140/90 mmHg eccetto nei pazienti con diabete, per i quali una pressione diastolica < 85 mmHg è considerata sicura¹⁰ (Tab. 1).

La terapia con antiaggreganti piastrinici è controversa nei pazienti asintomatici, mentre nei pazienti sintomatici viene raccomandata soprattutto per ridurre i MACE, con preferenza per clopidogrel rispetto ad ASA.

Gli studi sulla BMT nella PAD comunque sono numericamente e qualitativamente molto inferiori a quelli che riguardano la cardiopatia ischemica, il che ha generato raccomandazioni e livelli di evidenza meno forti. Spesso gli studi non sono stati pensati per la PAD e i dati relativi alla PAD sono stati mutuati da casistiche di pazienti con cardiopatia ischemica o ictus. Nell'ultimo anno abbiamo assistito a un crescente interesse per la PAD, anche grazie ai risultati di importanti studi quali l'EUCLID¹¹, il COMPASS¹² e il FOURIER¹³, che hanno valutato specificatamente la PAD.

Il COMPASS, trial randomizzato, controllato e in doppio cieco, al quale hanno preso parte 602 centri di 33 Paesi, ha arruolato 27.395 pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile (di cui il 90,6% con CAD e il 27,3% con PAD). I partecipanti sono stati suddivisi in tre bracci e assegnati casualmente al trattamento con rivaroxaban 2,5 mg/die più aspirina 100 mg/die, il solo rivaroxaban 5 mg/die oppure la sola aspirina 100 mg¹⁴.

La combinazione di Rivaroxaban con Aspirina ha ridotto i decessi per cause cardiovascolari, gli infarti del miocardio e gli ictus del 24%, ha migliorato la sopravvivenza del 18% e ha mostrato di ridurre anche un altro endpoint importante per questa popolazione di pazienti: gli eventi avversi maggiori a carico degli arti (MALE), comprese le amputazioni maggiori.

La combinazione rivaroxaban a basso dosaggio e aspirina sembra essere quindi un approccio vincente per migliorare gli outcome nei pazienti con malattia aterosclerotica periferica. Inoltre, fino ad oggi nessuna terapia aveva mostrato un chiaro beneficio nel ridurre sia i MACE sia i MALE¹⁴.

Tuttavia Rivaroxaban, sia combinato con l'aspirina sia in monoterapia, ha mostrato un aumento del rischio di sanguinamento pur non essendo stato fatale.

Questi risultati in termini di riduzione di MACE e MALE in pazienti con PAD hanno portato a una maggior attenzione per questa patologia "orfana", stimolando i clinici a una più efficace diagnosi della PAD mediante ABI e a mettere in atto strategie di prevenzione secondaria, considerando la PAD come un equivalente coronarico.

Attenzione particolare va indirizzata anche nei confronti del paziente diabetico. Spesso il quadro di "piede diabetico ischemico" è associato ad una prognosi infausta con un tasso di amputazioni e mortalità ad un anno pari al 30 e al 25 %, rispettivamente¹⁵. Pertanto la rivascolarizzazione, chirurgica o percutanea, rappresenta il trattamento di

scelta¹⁶, permettendo di migliorare la sopravvivenza e ridurre il tasso di amputazioni¹⁷. Tuttavia, nonostante sia aumentata la possibilità di accedere a tali procedure negli ultimi anni, fino al 50% dei pazienti affetti da ischemia critica (CLI) non è candidabile alla rivascolarizzazione e pertanto la mortalità a lungo termine rimane elevata¹⁸. Per tali ragioni, la prognosi dei pazienti affetti da CLI è peggiore di quella di molti tipi di cancro¹⁹. I pazienti con PAD presentano un'elevata prevalenza di coronaropatia e patologie cerebrovascolari con un aumento fino a sei volte del rischio di mortalità cardiovascolare²⁰. Infatti, la morte avviene principalmente per cause cardiovascolari non necessariamente direttamente correlate all'ischemia degli arti inferiori o alle sue complicanze.

Questi dati clinici ed epidemiologici dimostrano che, in questi pazienti deve essere previsto un trattamento multidisciplinare:

- correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle patologie concomitanti (abolizione del fumo, stretto controllo metabolico del diabete mellito mediante utilizzo di insulina in presenza di lesioni trofiche, correzione farmacologica dello scompenso cardiaco, della cardiopatia ischemica e delle aritmie cardiache, monitoraggio attento della terapia antipertensiva e anticolesterolemica);

- terapia farmacologica di supporto con antiaggreganti, anticoagulanti, statine e ACE-inibitori nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cerebro- e cardiovascolari;

- impiego di un'efficace terapia analgesica (antidolorifici, oppiacei ecc);

- trattamento topico delle lesioni ulcero-gangrenose (sbrigliamento chirurgico delle zone necrotiche e periodiche medicazioni locali, uso di calzature appropriate, eventuale utilizzo di ossigenoterapia iperbarica);

- terapia antibiotica per via sistemica in presenza di lesioni trofiche infette (dopo

tampone cutaneo e antibiogramma);

- terapia farmacologica con prostanoidi (che possono essere usati per via endoarteriosa o endovenosa).

Nel management odierno del paziente con PAD, la terapia che non preveda utilizzazione di tecniche chirurgiche e/o interventistiche può essere formulata con diverse sostanze farmacologiche, schematizzabili in tre differenti categorie: terapia con farmaci convenzionali non appartenenti alla categoria dei prostanoidi; terapia genica e cellulare staminale. Per quest'ultime, da quando è stato scoperto il ruolo delle cellule circolanti nell'angiogenesi post-natale, numerosi studi clinici sono stati realizzati al fine di valutare l'efficacia della terapia cellulare nel trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori. Gli studi sono molto eterogenei e comprendono: case reports, trials non controllati, trials non randomizzati controllati e trials randomizzati controllati (RCTs).

BIBLIOGRAFIA

1. Peach G, Griffin M, Jones KG et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *Br Med J* 2012; 345: e5208.
2. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 (Suppl 2); S1-6.
3. Novo G, Maniglia D, Deborha M et al. Peripheral atherosclerosis is associated with the occurrence of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 627-31.
4. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e726-e779.
5. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32-40.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
8. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014; 63: 79-87.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645-54.
10. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20R-22R.
11. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32-40.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-30.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in

- patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
14. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3271-80.
 15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl: S5-67.
 16. Vartanian SM, Conte MS. Surgical intervention for peripheral arterial disease. *Circ Res* 2015; 116: 1614-28.
 17. Egorova NN, Guillerme S, Gelijns A, et al. An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *J Vasc Surg* 2010; 51: 878-85.
 18. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015; 36: 932-8.
 19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
 20. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med* 2013; 274: 295-307.

Anna Rita Rizzo, Federico Accrocca, Roberto Gabrielli, Andrea Siani, Stefano Bartoli, UOSD Chirurgia Vascolare, Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2

Lebbra

Moderatore: Pietro Ortensi

Lebbra: malattia negletta

P. Ortensi

Introduzione

Le malattie neglette: malattie dimenticate, trascurate, ignorate, emarginate. Questi alcuni degli aggettivi che accomunano queste patologie presenti principalmente in Paesi Tropicali (*NTD: Neglected Tropical Disease*) a basso reddito dove costituiscono causa ed effetto di povertà.

La ricerca, le case farmaceutiche, la politica poco se ne occupano, dedicando il massimo dell'attenzione a quelle che si potrebbero definire malattie *non neglette*: malaria, TBC, HIV, elenco cui ora si aggiunge il COVID-19.

Le NTD non sono però di importanza secondaria riguardando, secondo l'OMS, oltre un miliardo di persone sul Pianeta. Sono endemiche in 149 paesi, almeno 100 dei quali patiscono l'endemia per due di esse e 30 per sei. L'impatto socio-economico di queste malattie è rilevante.

Data l'importanza del problema l'OMS ha istituito dal 2002 un "Dipartimento per il controllo delle Malattie Tropicali Neglette".

L'OMS attualmente include nella lista delle NTD 17¹ patologie dovute a micro- o macro- parassiti secondo la classificazione di Anderson e May².

Malattie da microparassiti

1. ad eziologia virale: dengue e rabbia;
2. ad eziologia batterica: tracoma, ulcera di Buruli, treponematosi endemiche e **lebbra**;
3. ad eziologia protozoaria: malattia di Chagas (MC), tripanosomiasi africana umana e leishmaniosi.

Malattie da macroparassiti

- ad eziologia elmintica: cisticercosi, dracunculiasi, echinococcosi, filariosi linfatica, parassitosi da trematodi trasmessi dagli alimenti, oncocercosi, schistosomiasi e geelmintiasi.

In generale queste malattie potrebbero essere prevenute, curate ed alcune eradicate con terapie e programmi a costi relativamente bassi ma forse insostenibili per paesi a bassissimo reddito. Il contrasto a queste malattie non è condizionato solo da una mera ragione economica ma anche da una più complessa problematica socio-politica.

La lotta alle NTD, per le migrazioni e la facilità dei viaggi internazionali che caratterizzano il nostro tempo, è divenuta sicuramente di interesse globale. La loro conoscenza deve far parte della formazione e della cultura del medico del terzo millennio e gli Stati Occidentali devono essere attrezzati

a fronteggiarle disponendo di strutture e dei farmaci necessari anche se non presenti nella farmacopea nazionale. A tal proposito lo Stato Italiano ha provveduto con Decreto del Ministero della Salute 11 febbraio 1997 e s.m.i. recante "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero"³.

La Lebbra

L'idea di organizzare questo Simposio sulla Lebbra nasce dall'attività di volontariato prestata presso l'Ospedale HEWO (*Hansenian Ethiopic Welfare Organization*) a Quihà, vicino Makallè in Etiopia. La successiva relazione illustrerà l'Organizzazione HEWO ed il suo Ospedale. La Lebbra è una malattia cronica infettiva causata da un *Mycobacterium leprae* (bacillo di Hansen 1873), bacillo acido resistente per alcuni versi simile al bacillo di Koch, poco infettivo ma molto immunogeno. Aggredisce cute, nervi periferici, tratto respiratorio superiore, mucose, occhi. La malattia è curabile. Sono importanti la diagnosi e la terapia precoci, prima che insorgano complicazioni e danni anatomici che, pur essendo stata vinta l'infezione, impediscono di fatto una "*restitutio ad integrum*". Lebbra: a pieno diritto antica malattia negletta, emarginante, da sempre sinonimo di stigma, interpretata come punizione divina, citata nella Bibbia e nel Vangelo. L'emarginazione dei malati di Lebbra è tuttora una realtà.

L'epidemiologia e la terapia della lebbra saranno oggetto di una relazione successiva, mi limiterò pertanto a fornire alcune informazioni generali.

La lebbra è quindi una malattia tropicale negletta (NTD) ed è presente in più di 120 paesi con più di 200.000 nuovi casi segnalati ogni anno (valore fisso con poche variazioni da oltre 10 anni). Nel 2019 sono stati registrati 202.185 nuovi casi nel mondo⁴. La distribuzione della malattia (Foto 1) vede l'India al primo posto, seguita dal Brasile e dall'Indonesia. La somma dei casi di questi

tre Paesi corrisponde ad oltre l'80% del totale mondiale. Altri paesi con un numero di persone colpite superiore ai mille casi sono: Bangladesh, Rd Congo, **Etiopia**, Filippine, Madagascar, Myanmar, Mozambico, Nepal, Nigeria, Sri Lanka, Tanzania. In Italia ogni anno, sono diagnosticate da 6 a 9 persone con la malattia (8 nel 2017). Si tratta di italiani che hanno soggiornato in Paesi con Lebbra endemica oppure persone nate in altri Paesi e trasferitesi sul territorio nazionale. La lebbra non è poi malattia così remota nel nostro paese: l'ultimo lebbrosario italiano in Puglia a Gioia del Colle (BA) è stato chiuso nel 2011. In Italia i malati censiti nel 1931 furono 308, di cui 100 circa rimpatriati dall'America del sud e 208 da contagio autoctono⁵. La stigmatizzazione delle persone colpite dalla lebbra continua ad ostacolare la diagnosi precoce e sicuramente altera al ribasso il rilevamento statistico del reale numero di casi. La "pessima" fama della malattia è verosimilmente intimamente legata al tempo in cui essa era incurabile. Oggi le cose sono drasticamente cambiate, in particolare con l'introduzione della "*multi drug therapy*" (MDT) dal 1981. La malattia è ora efficacemente curabile, ma il pregiudizio nei suoi confronti è duro a morire. Vengono segnalati casi di discriminazione nei confronti delle persone affette. Nel 2019 erano ancora presenti 132 leggi in 23 paesi con significato discriminante nei confronti dei malati, retaggio queste di disposizioni vigenti nel 19° secolo⁶.

La diagnosi precoce è fondamentale se si vuole una *restitutio ad integrum*, cosa possibile se si interviene con la terapia farmacologica prima che si siano istaurate lesioni anatomiche. A tal proposito il semplice manifesto affisso sulla porta dell'ambulatorio dell'HEWO Hospital a Quihà (Foto 2) presenta i segni basilari per la diagnosi: vuole così facilitare la diagnosi ed il conseguente trattamento tempestivo con la MDT, costituita da Dapsone, Rifampicina, Clofazimina, raccomandata dal 1981 e quindi distribuita gratuitamente dal 1995 (Foto 3).

Più di 16 milioni di persone sono state trattate con MDT negli ultimi 20 anni. Questa terapia ha permesso l'eliminazione della lebbra come problema di salute pubblica

(riguardante cioè meno di 1 caso ogni 10.000 persone) dal 2000 (come da risoluzione 44.9 dell'Assemblea Mondiale della Sanità).

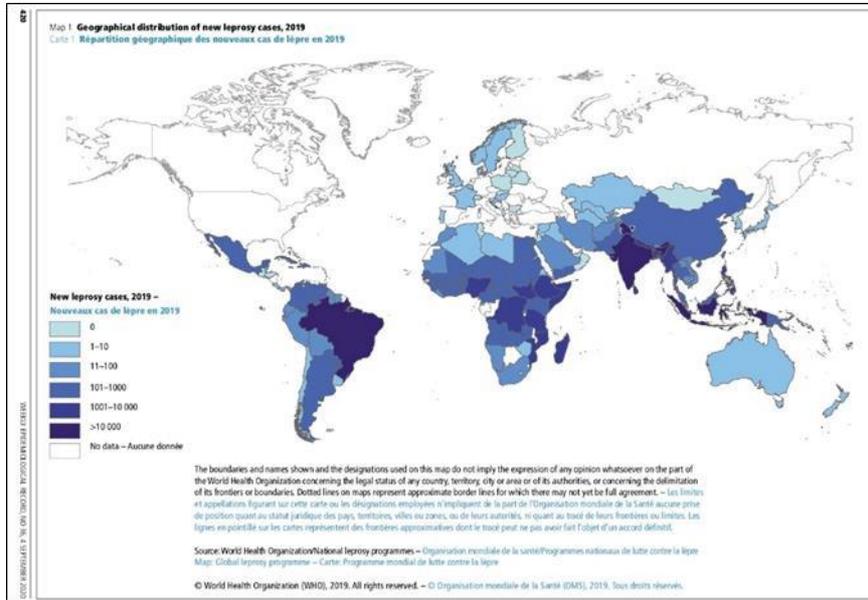


Foto 1: Distribuzione planetaria dei nuovi casi di lebbra 2019, dati OMS.



Foto 2: Guida alla diagnosi di lebbra affissa sulla porta dell'ambulatorio dell'ambulatorio dell'HEWO Hospital di Quihà.

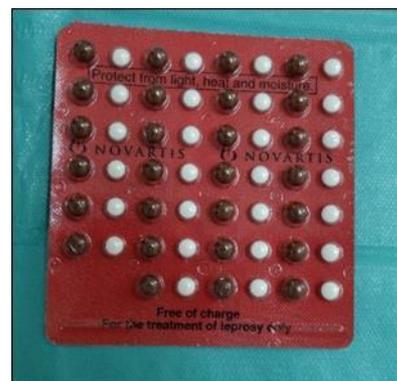


Foto 3: Blister contenente farmaci per la MDT distribuito gratuitamente dall'OMS.

La trasmissione della lebbra

La trasmissione avviene tra esseri umani, richiede contatti prolungati ed è di solito legata alla convivenza con persone malate. L'incubazione va da 6 mesi a 10 anni, in media 5 anni, si attua principalmente per via aerea attraverso "droplets" emesse da naso e bocca. Occorre notare come, una volta iniziato il trattamento farmacologico, in breve tempo la malattia non sia più contagiosa. È noto come l'Armadillo a nove bande (Foto 4) sia serbatoio della malattia, anche se non è chiaro se e come possa trasmettere la malattia all'uomo.



Foto 4: Armadillo a 9 strisce serbatoio della malattia nel sud degli USA. Controversa la possibilità di contagio all'uomo.



Foto 5: Mani deformate dal danno operato dalla lebbra al n. ulnare ed al n. mediano: atteggiamento in "griffe", pollice retroposto.

Se fosse confermata la trasmissibilità dall'armadillo all'uomo, la malattia andrebbe di fatto inclusa nell'elenco delle zoonosi facendone di fatto una zoonosi⁷.

Qualche caso clinico significativo: la malattia colpisce i nervi causando paralisi motorie ed insensibilità.

- Mani deformi per la paralisi dei nervi ulnare e mediano (Foto 5). Il danno al nervo ulnare provoca una paralisi dei muscoli interossei (muscolatura intrinseca della mano) con atteggiamento ad "artiglio" per il prevalere dell'azione della muscolatura presente nell'avambraccio (muscolatura estrinseca). La paralisi del n. mediano che si presenta con pollice retroposto ne impedisce l'opponibilità alle altre dita. Queste deformità, inizialmente riducibili passivamente, si complicano con la rigidità danneggiando gravemente la funzione prensile e conferiscono un aspetto deforme che alimenta l'emarginazione dei malati.
- Amputazione delle dita (Foto 6-7) per traumi successivi e loro complicazioni dovuti alla mancanza della sensibilità e quindi alla funzione protettiva degli stimoli dolorosi.
- Ulcera neuropatica del piede (Foto 8) dovuta a perdita della sensibilità a paralisi della muscolatura intrinseca del piede con area di estesa depigmentazione (segnali questi che, associati ed in presenza di un sospetto di infezione leprosa, risultano quasi patognomonici).
- Ulcera neuropatica plantare (Foto 9) la cui patogenesi è simile al caso precedente.



Foto 6: Mutilazioni delle mani: esito finale di traumatismi subiti senza la difesa della sensibilità e della percezione del dolore. (Aspetto dorsale).



Foto 7: Mutilazioni delle mani: esito finale di traumatismi subiti senza la difesa della sensibilità e della percezione del dolore. (Aspetto volare).



Foto 8: Ulcera plantare neuropatica area di depigmentazione cutanea.



Foto 9: Ulcera plantare neuropatica.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on Neglected Tropical Diseases. Geneva 2010. www.who.int.
2. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1991.
3. D.M. 11.02.1997 (s.m.i.) "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero. Gazzetta Ufficiale 27 marzo 1997, n. 72.
4. WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Weekly Epidemiological Record 2020; 95: 417-40.
5. Serra A. La lepra. Firenze: Vallecchi Ed., 1941; 13.
6. Van Brakel WH, Peters R, da Silva Pereira ZB. Stigma Related to Leprosy – A Scientific View. In Scollard DM, Gillis TP (ed), International Textbook of Leprosy; 2019. www.internationaltextbookofleprosy.org.
7. da Silva MB, Portela JM, Li W, et al. Evidence of zoonotic leprosy in Parà, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12 (6): e0006532.

Dott. Pietro Ortensi, Specialista in Chirurgia della mano. Lazio Chirurgia Progetto Solidale Onlus

Per la corrispondenza:
dportensi@virgilio.it

L'Ospedale HEWO, Quihà (Etiopia)

G. Pasquini

Nel '69 una coppia di coniugi cattolici, di quelli che all'epoca avresti potuto incontrare all'Isolotto di Firenze o nella Comunità di don Franzoni a San Paolo, decise di ricercare il senso della propria vita nella fratellanza e nella solidarietà verso i più deboli. Partirono per l'Eritrea con il folle progetto di aiutare i più deboli fra i deboli, cioè i lebbrosi, che a causa della loro malattia finivano totalmente emarginati, dimenticati da tutti: senza diritti, senza cure, senza casa, senza lavoro, senza amicizie, se non quelle degli altri malati simili a loro.

Iniziarono dal campo di concentramento nell'entroterra montuoso eritreo, dove il governo etiope teneva segregati i lebbrosi. Progressivamente hanno creato numerose piccole comunità "autogestite, diffuse in tutto il paese, dove accogliere poveri ed emarginati, ammalati di lebbra, TBC, AIDS ed offrire gratuitamente, tramite operatori del luogo, servizi di cure e terapie sanitarie ma anche di assistenza sociale, di alfabetizzazione e di formazione professionale, con la finalità di un recupero alla vita 'normale' ed un reinserimento dignitoso e attivo dei malati nella società di appartenenza, tentando di rispettarne i valori di cultura, religione e tradizione".

L'H.E.W.O. (Hansenian Ethiopian Welfare Organization), una scelta di vita tra "I DIMENTICATI D'ETIOPIA ED ERITREA", è stata fondata nel 1970 dai coniugi Franca e Carlo Travaglino.

La caratteristica dell'HEWO che, fra le tante, maggiormente convince è la Comunità come principale soggetto di cura e riabilitazione. Non solo il singolo (terapeuta, amministratore, volontario ecc..) ma tutta la comunità deve farsi carico della persona

malata, disagiata, disabile, al fine di una maggiore probabilità di recupero ad una vita "normale". Recentemente anche la comunità medica attraverso la voce della OMS, ha riconosciuto con l'acronimo CRP (Community Rehabilitation Program) questa verità di cui l'HEWO è stata illuminata pioniera.

Nel Corno d'Africa a pochi chilometri da Macallè viene costruito nel 2003 un Ospedale totalmente finanziato da Italiani: l'Ospedale HEWO, ove vengono accolti e curati gratuitamente ammalati di lebbra, TBC, AIDS oltre a bambini malnutriti, e anche adulti che necessitano di interventi chirurgici, pazienti che giungono, spesso dopo giorni di cammino, dalle regioni etiopi più disparate. Uno dei paesi più poveri del mondo (148° su 162 paesi), reddito procapite 1 dollaro al giorno, con una mortalità infantile spaventosa (109 morti su 1000 nati vivi); malnutrizione e diarrea cronica di gran lunga sono le principali cause di morte fra i bambini minori di 5 anni; AIDS dilagante, aspettativa di vita 53 anni; e, come se non bastasse, periodiche carestie, come quella che negli anni '80 si è abbattuta su quel popolo: si racconta che nel campo profughi allestito nella piana di Quihà si verificassero più di 300 morti al giorno.

Le peculiari caratteristiche dei questi pazienti che, come detto, oltre ad aver bisogno di cure mediche, hanno anche e soprattutto bisogno di iniziative capaci di favorire il loro reinserimento nella società, rende questo ospedale qualcosa di unico, qualcosa che nelle nostre aule e nei nostri salotti può sembrare un'idea astratta, da intellettuali sognatori, e che invece sul campo concretizza l'assioma secondo il quale la salute non è solo l'assenza di malattia, perché il lavoro è salute, l'istruzione è salute, il gioco è salute, i diritti sono salute, il pane ed il libero accesso all'acqua sono salute, la musica

è salute. Insomma qui si capisce veramente come la salute è una condizione complessiva dello spirito e del corpo e che tutti dobbiamo e possiamo contribuire alla salute.

L'asilo, il forno, la magliera, il progetto agricoltura, il pozzo, la stalla, il pollaio, non sono solo delle utili appendici dell'ospedale, ma sono parte integrante del progetto salute ed hanno la stessa, se non addirittura maggiore importanza, della sala operatoria, della Pediatria o della Maternità.

Chiunque vada a Quihà con la mente minimamente aperta verso gli altri, si accorge subito, in modo talvolta Hard, della verità rappresentata dalla sequenza Povertà - Malattia - Disabilità, che rende il nostro intervento a favore dei poveri il primo reale strumento di prevenzione delle malattie e di sostegno della Salute.

L'ospedale di Quihà attualmente si configura come una complessa struttura operante sul territorio con un insieme di attività (ambulatorio per adulti, laboratorio analisi, ecografia, sala dentistica, reparto di degenza, pediatria, maternità,) riconosciute come propulsive per l'intero territorio, tanto che il governo etiope contribuisce alla sua sussistenza con concessioni di territorio, agricolo e non, e con la retribuzione di 10 medici e di parte del personale infermieristico.

La struttura sanitaria attualmente è composta da un reparto di Degenza per oltre 100 posti letto, un Ambulatorio ove ogni giorno vengono visitati oltre 150 pazienti, un servizio ART (Anti Retroviral Therapy), un Laboratorio analisi, una Sala Odontoiatrica, un reparto di Pediatria, un reparto Maternità e una Sala Operatoria completamente attrezzata.

La Sala Operatoria è stata costruita nel 2005 dall'Associazione Lazio Chirurgia Progetto Solidale ONLUS

(www.laziochirurgiasolidale.com) interamente a proprie spese.

Dal Gennaio 2006 sono quindi iniziate missioni composte da 2 chirurghi un anestesista e un infermiere professionale, con esperienza di camera operatoria, con il duplice scopo di effettuare interventi in loco e di addestrare personale locale.

Nello stesso anno l'associazione ha finanziato la costruzione di due ambulatori rurali nelle località di Lem-Lem e Romanat, per la cifra di tremila euro ciascuno, e ha provveduto altresì ad acquistare l'arredo dell'asilo annesso all'ospedale per bambini in età prescolare partecipando alle spese di gestione dello stesso.

Anche per Lazio Chirurgia, che ha abbracciato in pieno lo spirito dell'Hewo, non esistono spese di gestione; infatti le équipes si autofinanziano per raggiungere Quihà ed i proventi delle donazioni e delle manifestazioni dell'associazione vengono utilizzati per coprire i fabbisogni di presidi, farmaci e tecnologia necessari al buon andamento del progetto chirurgia. Consentitemi una prima nota sulle caratteristiche totalmente solidali e volontaristiche dell'associazione (in pratica i componenti delle équipe non ricevono nessuna retribuzione che anzi pagano di tasca loro perfino il viaggio aereo mentre i fondi per mantenere l'attività provengono da donazioni di privati, soci o semplici simpatizzanti, e vengono pressoché integralmente, 95%, utilizzate in loco, essendo le spese gestionali, limitate alle sole incombenze fiscali).

Da allora a tutt'oggi i volontari di Lazio Chirurgia, in accordo con l'Health Bureau Etiope, garantiscono assistenza sanitaria gratuita con circa 10 missioni ogni anno. Fino ad oggi le missioni sono state oltre 120, in media di 15 giorni ma talvolta anche di un mese; sono partiti dall'Italia oltre 180 volontari, fra medici, infermieri e studenti, quasi tutti per più missioni.

Sono stati eseguiti, a titolo totalmente solidale e gratuito, circa 4500 interventi di chirurgia a favore dei poveri del Tigray.

Inoltre nel corso delle loro missioni i volontari hanno donato aiuti alimentari e di vestiario per i bambini dell'Asilo Gregorio Donato e per la popolazione del villaggio di Lem Lem nel sud-est del Tigray.

Al momento l'attività sanitaria dell'ospedale HEWO di Quihà punta prevalentemente sui seguenti progetti:

1. Laboratorio analisi mediante acquisizione, installazione e manutenzione di sistemi diagnostici, acquisizione di reagenti, controlli ed accessori necessari per l'esecuzione dei test e la periodica consulenza del Dott. Claudio Gambetta;
2. Diagnosi e terapia medica e chirurgica delle Malattie della Tiroide;
3. Chirurgia Pediatrica sotto la direzione del Dott. Claudio Mazzoni;

4. Odontoiatria grazie all'invio dall'Italia di riuniti dentistici, forniti di apparecchio rx, montaggio in loco con tecnici specializzati e supporto all'odontoiatra locale con periodiche missioni di Odontoiatri italiani, coordinati dal Dott Giuseppe Giannini;
5. Formazione: il Prof. Alberto Angelici ha stipulato un Accordo di Cooperazione tra l'Università Sapienza di Roma e l'Università di Macallé finalizzato allo svolgimento di corsi residenziali di formazione per studenti e specializzandi Italiani ed Etiopi presso l'Ospedale Hewo.
6. Chirurgia e riabilitazione esiti di Lebbra Dott. Ortensi e Fisioterapista Dott.ssa Chiara Manetta.

Prof. Giorgio Pasquini, Presidente Lazio
Chirurgia Progetto Solidale Onlus

Per la corrispondenza:
giorgio.pasquini@fastwebnet.it

Epidemiologia e terapia farmacologica della lebbra

A. Corpolongo

Epidemiologia

Parlando dell'epidemiologia della lebbra inizio facendo dei piccoli cenni storici.

Innanzitutto l'etimologia della parola lebbra:

Leprae in latino ed esso dal greco *lepra*: scabroso. Malattia in cui la pelle si copre di croste che rendono scabrosa la pelle¹.

Morbo di Hansen, dal nome del dermatologo norvegese che nel 1873 identificò il *M leprae* come agente eziologico della Lebbra.

Non si conosce con certezza l'epoca della comparsa di questa malattia ma si pensa che abbia avuto origine in India o in Africa².

La malattia chiaramente ha accompagnato gli esseri umani lungo le rotte di migrazione, colonizzazione, e commerciali adottate fin dai tempi antichi.

Nel 2009 vengono rinvenuti i resti scheletrici più antichi che risalgono al 2000 a.C. a Balathal, nel Rajasthan, nord-ovest dell'India e nel sito archeologico di Harappa, in Pakistan³.

Le interpretazioni della presenza della lebbra sono state fatte sulla base di descrizioni in antiche fonti documentarie indiane (Atharvaveda e Kausika Sutra), greche e mediorientali (Tzaraath) che descrivono le affezioni della pelle nel 600 a.C.⁴.

Nonostante retrospettivamente le descrizioni dei sintomi simili alla lebbra siano

difficili, se ne trova traccia in testi di Ippocrate nel 460 a.C. Intorno al 400 a.C. la lebbra fece la sua comparsa in Cina; il libro *Feng zhen shi*, scritto tra il 266 e il 246 a.C., è il primo testo cinese che descrive i sintomi della lebbra, definita sotto la parola generica 疔癩 (per i disturbi della pelle)⁴.

La lebbra fu descritta anche nell'antica Roma dagli autori Aulo Cornelio Celso (25 a.C.- 45 d.C. autore del primo trattato completo di Medicina) e Plinio il Vecchio (23-79 d.C.)⁴.

Attualmente la principale fonte di dati epidemiologici è rappresentata dai report settimanali e annuali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che fornisce dati di prevalenza, incidenza, trattamenti completati.

A livello globale, i dati sono disponibili dal 1985 in poi. In quell'anno la prevalenza della lebbra era di circa 4 milioni; nel 2014 vi è stato un declino con circa 175.554 casi⁵.

L'introduzione della terapia combinata per la lebbra nel 1981, raccomandata dal WHO, ne ha cambiato l'epidemiologia.

Nella Fig. 1 vengono mostrati i dati di prevalenza dal 1985 al 2014⁶.

Il grafico 1 mostra i tassi di prevalenza e di incidenza dal 2000 al 2015⁷. Si ricorda che per Incidenza si intende il numero di nuovi casi/100.000 abitanti e per prevalenza il numero di casi/10.000 abitanti.

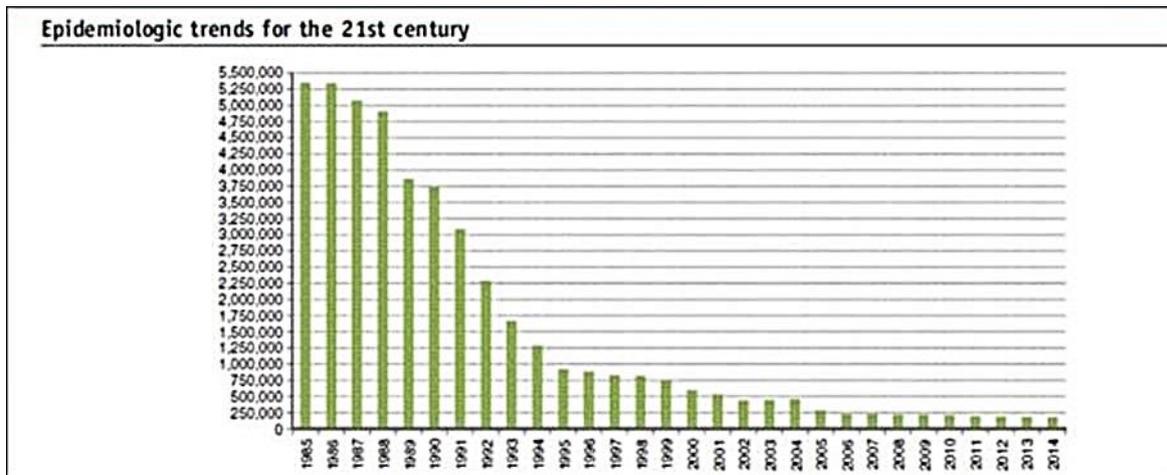
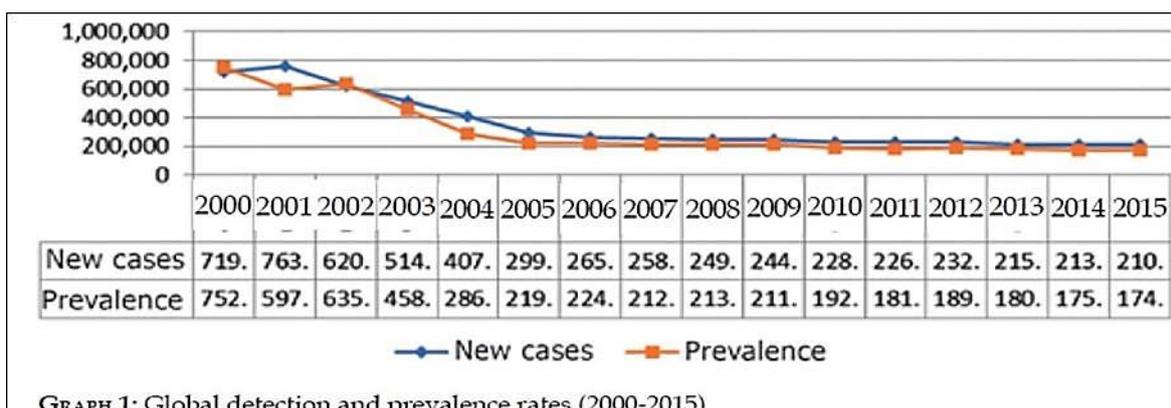


Fig. 1: Global registered point prevalence of leprosy from 1985 to 2014 (WER 2015). From: Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends for the 21st century. Clinics in Dermatology 2016; 34: 24-31.



GRAPH 1: Global detection and prevalence rates (2000-2015)

Grafico 1: Global detection and prevalence rates (2000-2015). From: Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. An Bras Dermatol 2017; 92: 761-73.

La riduzione globale della prevalenza della malattia, ha portato l'OMS a stabilire come obiettivo raggiungibile entro il 1991 quello dell'eliminazione della lebbra come problema di salute pubblica, intendendo con ciò l'aver meno di una persona affetta ogni 10.000 abitanti.

Nel 2015 in tutto il mondo sono stati rilevati 210.758 nuovi casi di lebbra, corrispondenti ad una incidenza di 3,2 casi per 100,000 abitanti e prevalenza di 0,29/10000 abitanti⁷.

Quindi l'obiettivo di meno di una persona affetta ogni 10.000 abitanti è stato raggiunto.

La Fig. 2 mostra l'incidenza di lebbra dal 1985 al 2014. Stabile dal 1985 al 1997, con una variabilità tra 550.000 e 700.000 casi. I 2 picchi osservati nel 1998 e nel 2001 sono dovuti probabilmente ad una maggiore notifica di caso. Dal 2002 al 2005 vi è stato rapido calo che è proseguito più lentamente dal 2006 al 2014⁶.

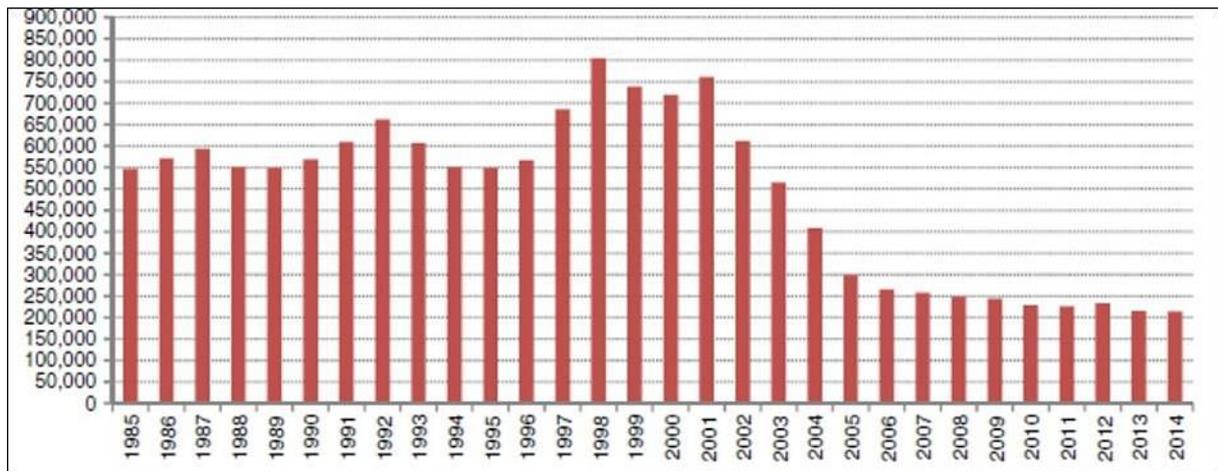


Fig. 2: Global new cases of leprosy (new case detection) from 1985 to 2014. From: Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends for the 21st century. Clinics in Dermatology 2016; 34: 24-31.

Per quanto riguarda l'incidenza nel 2013 sono stati registrati 215.656 casi, nel 2014 sono stati 213.899: 72% nel sud est asiatico, 16% America, 8,7% Africa; nel 2015 211.973 (2,9 nuovi casi per 100.000 persone)⁷.

Attualmente i primi cinque paesi che ospitano più dell'80% dei nuovi casi di lebbra che vengono rilevati ogni anno sono situati in regioni (sub) tropicali: India, Brasile, Indonesia, Bangladesh ed Etiopia⁸.

Il periodo di incubazione è lungo, da 2 a 12 anni, con una media stimata di 5 anni⁹. I tassi di incidenza aumentano con un picco tra i 10 e i 20 anni¹⁰. In proporzione sono colpiti più uomini; la forma più frequente è la multibacillare con un rapporto crescente da forma tubercoloide verso forma lepromatosa¹¹.

Gli uomini più delle donne sviluppano disabilità serie. La lebbra è comunemente vista come una malattia della povertà. I ricercatori hanno dimostrato che è la carenza di cibo il fattore socioeconomico correlato alla lebbra e allo sviluppo dei segni clinici. È noto come la malnutrizione riduca l'immunità e renda le persone più vulnerabili alle malattie infettive¹².

Terapia farmacologica

Prima di parlare della terapia farmacologica è utile ricordare le varie classificazioni utilizzate negli anni dall'OMS.

Nel 1941, Rabello fu uno dei primi a stabilire il concetto di forme polari di lebbra. Individui con lebbra indeterminata (LI), non curata, possono evolvere in forma tubercoloide (LT) o lepromatosa (LL), a seconda della risposta immunitaria a *M. leprae*¹³.

Al congresso di lebbra del 1953, che ebbe luogo a Madrid, i criteri proposti da Rabello furono mantenuti e fu aggiunto un nuovo gruppo di pazienti, identificato come borderline (B). Questo gruppo clinicamente instabile nel corso del suo decorso è caratterizzato da manifestazioni che non si adattano alle forme polari¹⁴. La migliore denominazione sarebbe interpolare, poiché questi pazienti non presentano semplicemente le due forme polari della malattia. Clinicamente, possono presentare caratteristiche vicine ai poli T o L e anche forme intermedie.

Negli anni '60, Ridley e Jopling proposero di modificare la classificazione di Madrid, basandosi sugli aspetti istologici e immunologici che dividevano i pazienti borderline (B) in borderline-tuberculoid (BT),

borderline-borderline (BB) e borderline-lepromatous (BL). Nella maggior parte dei casi, la manifestazione clinica iniziale di questi pazienti è una forma indeterminata¹⁵. Tale classificazione è rappresentata nella Fig. 3.

Le differenti forme correlano con la risposta immune dell'ospite: nella LT vi è una forte risposta Th1, nella LL vi è una forte risposta Th2. Gli stati borderline sono instabili immunologicamente e possono essere complicati da reazioni dovute ad iper-reazione, quando i pazienti sviluppano una risposta cellulo-mediata aumentata e si associano ad infiammazione della cute e dei nervi; una iporeazione che si ha quando i pazienti borderline hanno la perdita dell'immunità cellulo-mediata e vanno verso il polo lepromatoso (Fig. 4).

Nel 1982, si semplifica la classificazione in: paucibacillare (PB) e multibacillare (MB)¹⁶.

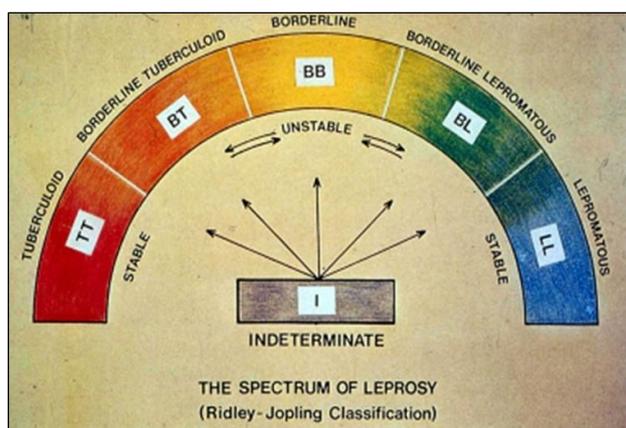


Fig. 3: The spectrum of leprosy (Ridley-Jopling Classification). From: Leiker DL, Nunzi E. Leprosy in the light skin: an illustrated manual. Bologna: OCSI, 1985.

Nel gruppo PB, sono inclusi i pazienti con lebbra I, T e BT, con indice bacilloscopico inferiore a 2+; i MB comprendono pazienti con forme cliniche L, BB, BL e BT, con index ≥ 2 bacilloscopico.

Nel 1987, i pazienti con bacilloscopia negativa hanno iniziato a essere considerati paucibacillari; e casi con bacilloscopia positiva, multibacillare, indipendentemente dall'indice batterico¹⁷.

Nel 1995, ci fu un nuovo cambiamento: l'OMS raccomandò la classificazione operativa, in base al numero di lesioni cutanee - PB quando sono presenti fino a cinque lesioni e MB quando vi sono più di cinque lesioni¹⁸.

Nel 1998 sono stati proposti tre gruppi di classificazione: PB con lesione singola, PB con 2-5 lesioni e MB con più di 5 lesioni¹⁹ (Fig. 5).

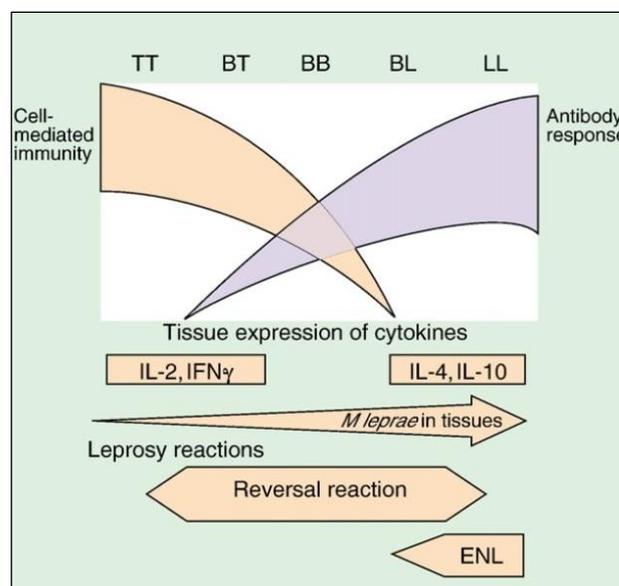


Fig. 4: The Ridley-Jopling Classification and the relationship with host immunity. From: Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy. Clinics in Dermatology 2007; 25: 165-72.

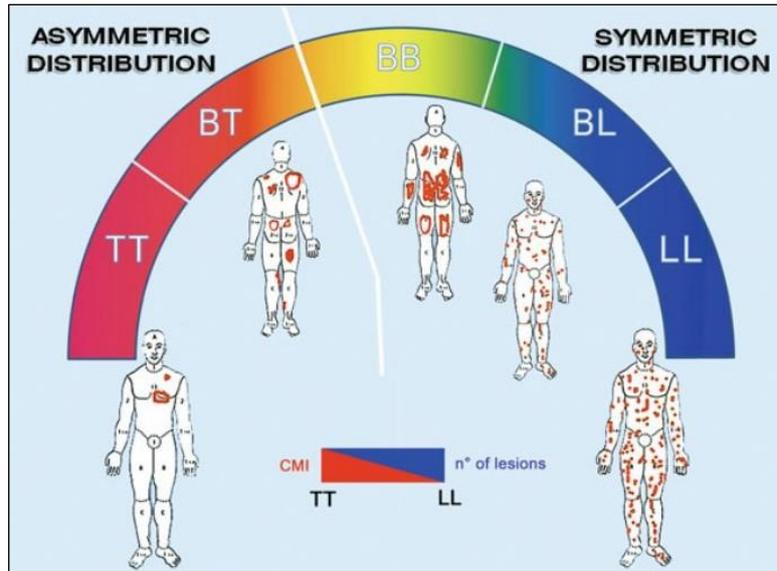


Fig. 5: Arrangments of skin lesions according to the leprosy spectrum. Da: Nunzi E, Leiker DL. Manuale di Leprologia. Bologna: AIFO, 1990.

A questo punto possiamo parlare della terapia farmacologica.

Il primo trattamento efficace della lebbra è stato il dapsona nel 1940.

Qualche decennio successivamente, la rifampicina e la clofazimina si sono dimostrate molto efficaci contro *M. leprae*.

Nel 1981, quando comparve la resistenza al Dapsona, l'OMS raccomandò la terapia di combinazione (Multi Drug Therapy, MDT) con rifampicina e dapsona per le forme PB o rifampicina, dapsona e clofazimina per le forme MB²⁰.

Dal 1985 14 milioni di persone hanno ricevuto il trattamento.

Per la forma MB:

- adulti: Rifampicina: 600 mg una volta al mese + Dapsona: 100 mg al giorno + Clofazimina: 300 mg una volta al mese e 50 mg al giorno. Durata = 12 mesi.
- bambini: Rifampicina: 450 mg una volta al mese + Dapsona: 50 mg al giorno + Clofazimina: 150 mg una volta al mese e 50 mg al giorno. Durata = 12 mesi.

Per la forma PB:

- adulti: Rifampicina: 600 mg una volta al mese + Dapsona: 100 mg al giorno. Durata = 6 mesi
- bambini: Rifampicina: 450 mg una volta al mese + Dapsona: 50 mg al giorno. Durata = 6 mesi.

Lesione cutanea singola lebbra paucibacillare:

- adulti: una dose singola di: Rifampicina: 600 mg, Ofloxacina: 400 mg, Minociclina: 100 mg

In caso di intolleranze, resistenze o fallimento terapeutico degli agenti di prima linea si possono utilizzare farmaci di seconda linea: fluorochinoloni, minociclina, claritromicina.

I regimi alternativi prevedono:

- **Resistenza o tossicità a rifampicina:**
 - clofazimina 50mg + minociclina 100mg + ofloxacina 400mg: durata 6 mesi
 - clofazimina 50mg + claritromicina 500mg + ofloxacina 400mg: durata 6 mesi

clofazimina 50mg + minociclina 100mg: durata 18 mesi

clofazimina 50mg + ofloxacina 400mg: durata 18 mesi

- *Tossicità a dapsonsone:*
rifampicina 600mg + clofazimina 50mg (nelle forme PB): durata 6 mesi. Non sono necessarie modificazioni nelle forme MB.
- *Tossicità a clofazimina:*
può essere sostituita da ofloxacina 400mg o minociclina 100mg.

Circa il 40% dei pazienti può sviluppare due tipi di stati reattivi:

- 1) *reazione inversa* (RR): si presenta nelle forme borderline (il 30% di esse). Si tratta di una infiammazione delle lesioni cutanee che acquisiscono un aspetto gonfio e possono diventare ulcerate; può comparire una neurite acuta grave per cui i tronchi nervosi aumentano di dimensioni e diventano spontaneamente dolorosi, in particolare al tatto (Fig. 6a, 6b). La terapia di tale reazione dipende dal tipo di manifestazione. Nelle forme lievi (poche papule eritematose e nessun segno di coinvolgimento di altri organi tranne la pelle) si possono utilizzare farmaci analgesici e antinfiammatori come un'aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Per reazioni leggermente più gravi e accompagnate da febbre, leucocitosi e coinvolgimento di altri organi eccetto nervi, occhi o testicoli, si possono utilizzare, per alcuni giorni, antimoniali in aggiunta agli inibitori delle prostaglandine. Quando la reazione interessa articolazioni o nervi sono utili la clorochina e i FANS.

Nei casi gravi con orchite, iridociclite, glaucoma, neurite, bisognerà ricorrere ai corticosteroidi o alla talidomide.

- 2) *eritema nodoso leproso* (ENL): si verifica principalmente nei pazienti LL e meno frequentemente nei pazienti BL. È una reazione infiammatoria sistemica, mediata da immunocomplessi. C'è spesso febbre e compromissione della salute generale. Oltre ad una vasculite con noduli eritematosi eruttivi e dolorosi, possono esserci febbre, e interessamento degli altri organi: tumefazione articolare, interessamento dei muscoli, dei tendini, delle ossa, dei linfonodi, degli occhi, dei testicoli, del fegato e di altri organi sono colpiti, neuropatia con conseguente deformità e disabilità (Fig. 7).
In questo caso si utilizza il prednisone 60-80mg/die oppure la talidomide 100-400mg/die
- 3) *fenomeno di Lucio*: è una rara manifestazione legata alla reazione lepromatosa (BL, LL) specialmente in pazienti non in terapia. Si osserva più frequentemente in Messico e in America Centrale. È una vasculite granulomatosa con macule necrotiche dolorose; essa è dovuta al liposaccaride micobatterico che induce le cellule mononucleate a rilasciare chemochine proinfiammatorie, come IL1 e TNF alfa, che a livello endoteliale stimolano la produzione di prostaglandine, IL6 e fattore III. Si ha quindi lo shift trombotico che secondariamente porta all'insorgenza di necrosi a carico degli arti.
In questo caso si utilizza la terapia specifica per la lebbra associata a prednisone, o talidomide, o pentossifilina (Tab. 1)²¹.



Fig. 6: a) Facial inflammatory plaques during T1R in a BL patient. b) Enlarged median nerve in type 1 reaction. From: Naafs B, van Hees CLM. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). Clinics in Dermatology 2016; 34: 37-50.



Fig. 7: T2R nodules on the dorsum of the wrist. Copyright of figure: Bernard Naafs.

Treatment	Clinical case			
	1 ^a	2	3 ^{b,c}	4 ^b
Dapsone (100 mg)	—	Daily	Daily	Daily
Clofazimine (50 mg)	Daily	Daily	Daily	Daily
Rifampin (600 mg)	—	600 mg/monthly	daily ^b /13 days 600 mg/monthly	daily ^b /7 days 600 mg/monthly
Prednisone reduction	1.0 mg/kg/day (10 mg/10 days)	0.5 mg/kg/day (5 mg/5 days)	0.7 mg/kg/day (10 mg/10 days)	—
Thalidomide (100–200 mg)	Daily/45 days	—	—	—
Pentoxifylline (800–1200 mg)	—	—	Daily/75 days	Daily/12 days
Ofloxacin (800 mg)	Daily/30 days	—	Daily/50 days	—
Hospital stay	75 days	40 days	75 days	15 days
Evolution	Death	MDT	MDT ^b	MDT ^b

^a Case 1 received other antibiotic combinations indicated in the text.
^b Cases 3 and 4 after receiving rifampin daily continued on the multibacillary scheme of WHO/MDT at the out-patient clinic.
^c Case 3 received the treatment indicated in the text for the correction of anemia.

Tab. 1: Treatment applied to patients with lepromatous leprosy. Lucio's phenomenon and concomitant infections, with the respective duration of hospitalization and evolution. From: Da Silva Souza C, Ferreira Roselino AM, Figueiredo F, Tiraboschi FossN. Lucio's phenomenon: clinical and therapeutic aspects. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 2001; 68: 417-25.

BIBLIOGRAFIA

1. Lebbra: definizioni, etimologia e citazioni nel Vocabolario Treccani, su www.treccani.it.
2. Monot M, Honoré N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005; 308: 1040-2.
3. Robbins G, Mushrif Tripathy V, Misra VN, et al. Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS ONE* 2009; 4: e5669.
4. McLeod KCD, Yates RDS. Forms of Ch'in Law: An Annotated Translation of The Feng-chen shih. *Harvard J Asiatic Studies* 1981; 41: 111-63.
5. WHO Global leprosy update 2014: Need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90: 461-76.
6. Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21 st century. *Clinics Dermatol* 2016; 34: 24-31.
7. Da Silva Cruz RC, Penna MLF, Thalari S, Buhner-Sekula S, Penna GO. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 761-73.
8. Global leprosy update: need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rep* 2015; 90: 461-76.
9. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 464-70.
10. Fine PE. The epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-88.
11. Varkeisser CM, Lever P, Alubo O, et al. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev* 2009; 80: 65-76.
12. Feenstra SG, Nahar Q, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. Recent food shortages is associated with leprosy disease in Bangladesh: A case-control study. *PloS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1029.
13. Rabello FE, Fraga S. Hanseníase: definição, conceituação e sintomatologia geral. In: Rabello FE, Fraga S. Atlas de Dermatologia: Fundamentod de Medicina Cutânea. Guanabara: Rio de Janeiro; 1970. Pgg. 166-77.
14. Bechelli LM, Curban GV. Classificação da lepra. 6. Congresso Internacional de Leprologia. Madrid, 1953. In: Bechelli LM, Curban GV. Compendio de Dermatologia. São Paulo: Atheneu; 1975. pgg. 124-5.
15. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int J Lepr Other Mycobcy Dis* 1966; 34: 255-73.
16. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group. Technical Report Series, 675. WHO: Geneva; 1982.
17. WHO Expert Committee on Leprosy. Technical Report series, 768. Sixt Report. WHO Geneva; 1988.
18. WHO. Enhanced global strategy for further reduce the disease burden due to leprosy (plan period 2011-2015). Regional Office for South East Asia. New Delhi, 2009.
19. World Health Assembly (WHA). Resolutions on Neglected Tropical Diseases; 1948-2013. Geneva: WHO, 2013.
20. WHO Chemoterapy of leprosy. Technical Report Series Report No. 847. Geneva, Switzerland: WHO. 1994.
21. Souza CS, Roselino AMF, Figueiredo F, Foss NT. Lucio's phenomenon: clinical and therapeutic aspects. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000; 68: 417-25.

Dott.ssa Angela Corpolongo, Dirigente Medico UOC Malattie Infettive e Tropicali ad elevata intensità di cura e altamente contagiose, INMI Lazzaro Spallanzani, Roma

Per la corrispondenza:
angela.corpolongo@inmi.it

Chirurgia palliativa nelle paralisi dei nervi periferici esito di lebbra

P. Ortensi

Nell'introdurre questa comunicazione voglio menzionare il Dr. Paul Wilson Brand (17 luglio 1914 - 8 luglio 2003) che fu il primo ad intuire il nesso fra le lesioni anatomiche nella lebbra ed il danno ai nervi periferici, primo bersaglio della malattia. Il suo lavoro, fondamentale negli anni 50 del 1900, ha dimostrato come la patogenesi delle deformità nella lebbra sia in gran parte spiegabile con il danno ai nervi periferici dovuto alla malattia.

La perdita della sensibilità e della sua funzione protettiva espone i tessuti, in particolare quelli delle estremità, a traumatismi di ogni tipo, cui seguono complicanze vascolari ed infettive che portano a gravi menomazioni anatomiche ed auto-amputazioni, come abbiamo già visto in immagini riportate nell'Introduzione.

Il coinvolgimento neurologico provoca inoltre paralisi con gravi danni morfologici e funzionali. Al Dott. P. W. Brand dobbiamo numerose tecniche chirurgiche riparative mediante trasferimenti tendinei finalizzate al ripristino della funzionalità delle mani compromessa da paralisi del n. ulnare, n. mediano, n. radiale. Personalità di cultura ricca e complessa, scrisse oltre ad articoli e pubblicazioni scientifiche, opere di significato filosofico (*"The Gift of Pain"* in collaborazione con Philip Yancey 1997).

La lebbra quindi, come sappiamo, ha fra gli organi bersaglio i nervi periferici^{1,2} (guaina di Schwan)³. È noto che i nervi più colpiti sono quelli con tragitto superficiale: n. ulnare, n. mediano, sciatico popliteo esterno (SPE) ed anche il faciale (nervo cranico). Questi nervi hanno quindi una temperatura più bassa di quelli che decorrono in profondità. Il

coinvolgimento dei nervi esordisce con una neurite che, non trattata, evolve verso un danno irreversibile. Il tema della comunicazione è la chirurgia palliativa finalizzata al ripristino delle funzioni perse mediante trasferimento tendineo.

Materiali e metodi

Le considerazioni e la documentazione fotografica originale che seguono sono frutto dell'esperienza e delle osservazioni effettuate durante le missioni della ONLUS "Laziochirurgia solidale" del 2018 e del 2019 presso l'Ospedale HEWO di Quiha, (Makallè Etiopia).

Sono stati trattati chirurgicamente pazienti con esiti di lebbra consistenti in deformità delle mani effettuando delle trasposizioni tendinee. Sono inoltre state praticate neulisi al gomito ed al polso (n. ulnare, n. mediano) a scopo decompressivo (Foto 1).



Foto 1: Esposizione n. ulnare al gomito.

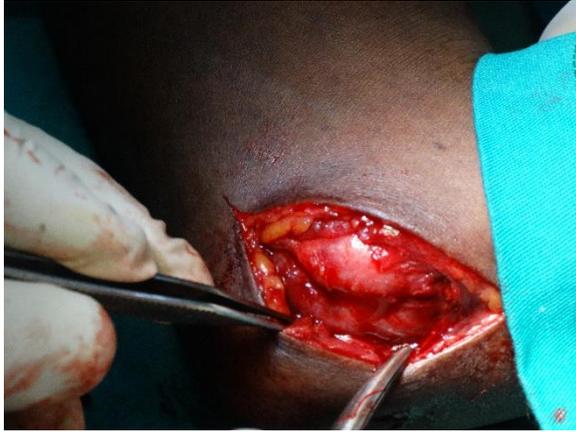


Foto 2: Neurolisi n. ulnare al gomito (doccia epitrocleo-olecranica), nervo notevolmente ingrossato per neurite leprosa.

Le neuriti sono lo stadio iniziale del coinvolgimento dei n. periferici, riconducibili al capitolo delle “reazioni Leprose”, fenomeno dovuto alla risposta immunitaria dell’ospite all’infezione leprosa, possono essere curate con farmaci antiinfiammatori e splint, fisioterapia. Le neuriti rappresentano la principale causa di danno ai nervi. I nervi affetti risultano ingrossati⁴ e palpabili (Foto 2) nel loro decorso più superficiale: questo insieme ad insensibilità della cute ed aree di depigmentazione rappresentano segni suggestivi per una diagnosi precoce (vedi introduzione Foto 2). Le neuriti, prima causa di danno neurologico, vanno trattate precocemente per prevenire l’istaurarsi di un danno irreversibile con terapia antinfiammatoria con corticosteroidi⁵ ed immobilizzazione delle articolazioni coinvolte mediante Splint.

La terapia chirurgica consiste in drenaggio di ascessi comprimenti i nervi, neurolisi (Foto 1). Utili spesso le neurolisi precoci in associazione a terapia steroidea. Il nervo più colpito risulta essere il nervo ulnare, seguito dal nervo mediano spesso in associazione con il precedente. I casi con un danno nervoso nuovo (meno di 3 mesi) o recente (meno di 12 mesi) possono quindi trarre giovamento da un ciclo di terapia con steroidi. Solo dopo un lungo periodo, quando la placca motoria è ormai in atrofia⁶, il danno nervoso deve essere considerato irreversibile con l’istaurarsi di paralisi permanenti.

Più colpiti in nervo ulnare, il mediano, lo sciatico popliteo esterno (SPE). Coinvolto anche il nervo facciale, la conseguente paralisi del muscolo orbicularis oculi è causa di lagofalmo con danno corneale che insieme alla uveite leprosa è causa di cecità.

Di seguito un elenco di semplici test diagnostici per la valutazione della funzione nervosa motoria (Tab. 1).

La sensibilità

Se le neuriti non vengono adeguatamente trattate si andrà quindi incontro ad un danno neurologico definitivo. La perdita della sensibilità cutanea, l’anidrosi che rende la cute secca per la compromissione del sistema nervoso autonomo, in associazione alla compromissione del bilancio fra funzioni

NERVO	MUSCOLI	TEST
Ulnare	Muscoli ipotenari	Abdurre 5° dito
Mediano	Muscoli tenari	Sollevare, opporre il pollice palmo supinato
Radiale	Estensori polso	Avambraccio pronato estensione polso
S.P.E	Dorsiflessori polso	Dorsiflettere il piede
Facciale	Orbicularis oculi	Chiudere forte le palpebre

Tab. 1: Test diagnostici.

muscolari sinergiche ed antagoniste, portano in mani e piedi alla formazione di ulcere ed infezioni e, infine, ad auto-mutilazioni. La cute anestetica non è in grado di difendersi da traumi ed ustioni mancando il segnale di difesa che deriva dal dolore.

È evidente la necessità di valutare la sensibilità nello studio dei pazienti. Essa può essere testata con vari strumenti, vorrei menzionare per la sua semplicità il ball-pen test⁷ consistente nel valutare la percezione della punta di una penna a sfera appoggiata sulla cute senza altra pressione che il suo peso.

In generale test semplici che non richiedano speciali dispositivi diagnostici, come questo e quello precedentemente descritto per la funzione muscolare, sono preferibili in contesti non particolarmente attrezzati quali molti Ospedali del Terzo mondo.

La chirurgia palliativa

La paralisi che segue al danno a nervi motori determina gravi conseguenze funzionali quali compromissione della azione prensile, piede "cadente", impossibilità di serrare le palpebre con danno corneale.

Il danno estetico ed in particolare la deformità delle mani (Foto 3), non è di rilevanza secondaria contribuendo con il suo aspetto caratteristico, all'emarginazione dei pazienti.



Foto 3: Paralisi n. ulnare e n. mediano, rigidità.

In casi selezionati, per la correzione del danno stabilizzato, si può ricorrere alla chirurgia tendinea palliativa mediante trasposizione tendinea, tecnica utilizzata particolarmente per l'arto superiore.

Trasposizione tendinea

Consiste nel ripristino di una funzione muscolare persa mediante il distacco dell'inserzione di un tendine dalla sua normale posizione anatomica e la sua trasposizione in altra sede su tendini o segmenti scheletrici opportunamente scelti.

Si modifica così la funzione ed a seguito dell'attivazione muscolare il movimento sarà diverso da quello fisiologico e risulterà utile al progetto terapeutico-ricostruttivo. È evidente che il danno funzionale che inevitabilmente viene fatto per il "prelievo" deve essere accettabile ed adeguato al risultato migliorativo che si intende ottenere.

L'Omunculus di Penfield (1891- 1976) (Foto 4) è una rappresentazione schematica della corteccia cerebrale su cui giace un corpo umano proporzionato in modo corrispondente alle aree che utilizza su di essa. Le enormi mani stanno a significare una grande disponibilità di corteccia per le funzioni connesse ad esse. Quindi una grande plasticità corticale che comporta capacità di adattarsi, di apprendere, di modificare e memorizzare schemi di movimento. Questo rende possibile la riorganizzazione dello schema corporeo corticale necessaria dopo le modifiche anatomiche attuate dalla chirurgia palliativa mediante trasposizioni tendinee.

Questa chirurgia si basa su precise regole enunciate da chirurghi del passato pionieri di queste tecniche: voglio citare Sterling Bunnell (1882-1957)⁸, Joseph H. Boyes (1905-1995), PW Brand⁹. Segue una sintesi dei punti principali.

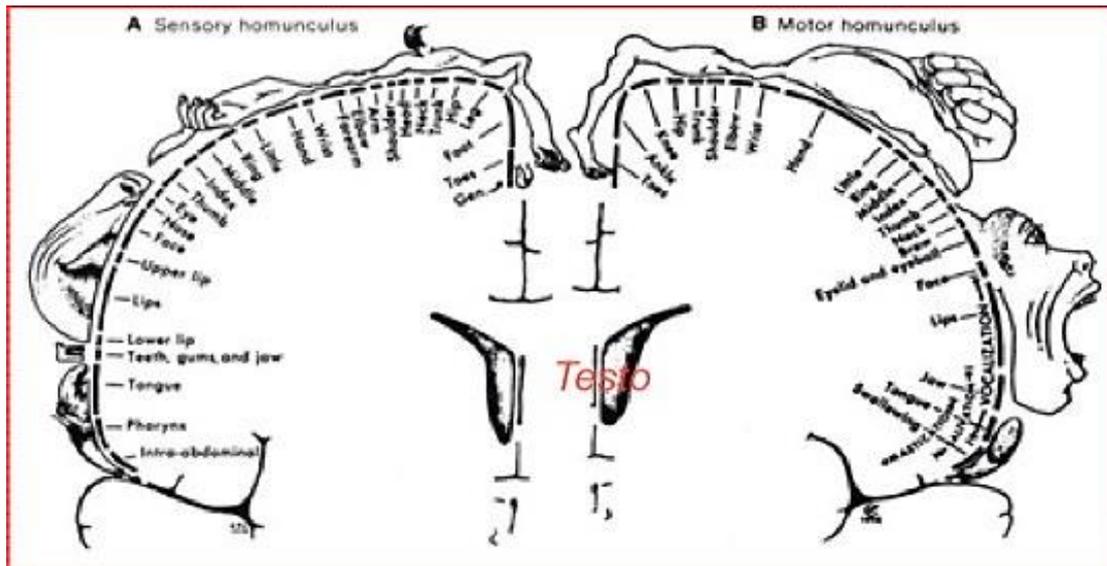


Foto 4: “Omunculus” di Penfield (1891- 1976).

Anzitutto nella scelta dell'unità muscolo-tendinea da trasferire bisognerà considerare che con la trasposizione essa perderà parte della sua forza contrattile, quindi dovrà essere integra per essere idonea all'intervento. Un tendine trasferito dovrà vicariare un singolo movimento. Esso dovrà avere un percorso per quanto possibile rettilineo, considerando che in caso contrario ci sarà una considerevole perdita di forza. Il tendine trasferito è idoneo se ha forza ed escursione simili a quello che va a sostituire. Il danno funzionale provocato dal trasferimento dovrà essere accettabile e proporzionato all'importanza della funzione che si intende recuperare. Lo scorrimento tendineo dovrà avvenire in tessuti trofici.

Una buona mobilità articolare è condizione per effettuare il trasferimento tendineo, quindi in alcuni casi artroliresi e FKT prima dell'intervento sono utili anche per valutare le motivazioni del paziente. Per quanto possibile, va rispettata la fisiologica sinergia fra azioni muscolari, ad esempio flessori di polso ed estensori delle dita agiscono sinergicamente per preparare la mano alla “presa”.

Quindi un flessore di polso potrà essere trasposto con successo sugli estensori delle

dita. Vorrei inoltre sottolineare che nei più giovani è preferibile un transfer precoce per la facilità dell'apprendimento e per prevenire deformità e abitudini di movimento scorrette.

Casi clinici

Caso numero 1

Donna anni 40, esiti di lebbra “griffe ulnare” (Foto 5) da paralisi n. ulnare. Correzione dell'iperestensione MF con la tecnica di Zancolli¹⁰ (foto 6) con trasposizione del flessore superficiale del 3° dito diviso in 4 strisce (Foto 7) su le quattro pulegge A 1 delle dita lunghe (Foto 8).



Foto 5: Paralisi n. ulnare: iperestensione delle articolazioni MF (paralisi m. interossei).

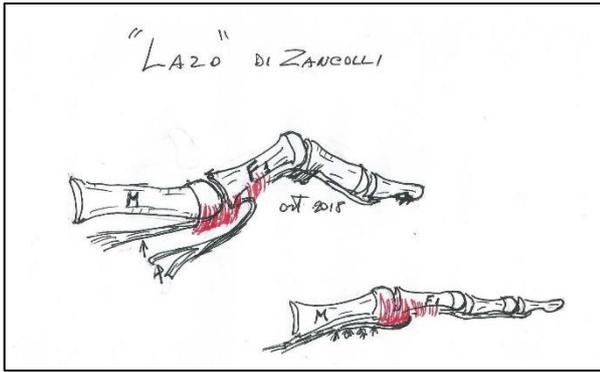


Foto 6: Tecnica dell'Intervento di Zancolli.



Foto 7: Tendine F.S. del 3° dito estratto dal palmo e diviso in 4 strisce (Zancolli).



Foto 8: Le strisce del F.S. di 3° dito vengono ancorate alla puleggia A1 di ciascuna delle dita lunghe.

Caso numero 2

Uomo anni 35, esiti di lebbra paralisi nervo mediano deficit opposizione del pollice, opponenteplastica (Foto 9) con tendine flessore superficiale 4° dito^{11, 12} (Foto 10).

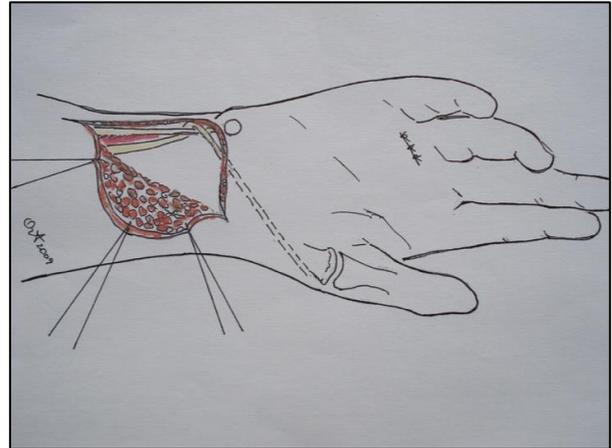


Foto 9: Tecnica dell'opponente-plastica con tendine F.S. 4° dito.



Foto 10: Tecnica dell'opponente-plastica con tendine F.S. 4° dito.

Caso numero 3

Donna anni 25, esiti di lebbra: paralisi n. mediano. Atrofia regione tenare (Foto 11) opponenteplastica secondo Camitz con tendine palmare gracile prelevato con l'aponeurosi palmare allo scopo di allungarlo (foto 12) passato con tragitto sottocutaneo nel palmo fino alla cuffia MF del pollice¹³ (Foto 13). Buon recupero dell'opposizione del pollice (Foto 14).



Foto 11: Le strisce del F.S. dl 3° dito vengono ancorate alla puleggia A1 di ciascuna delle dita lunghe.

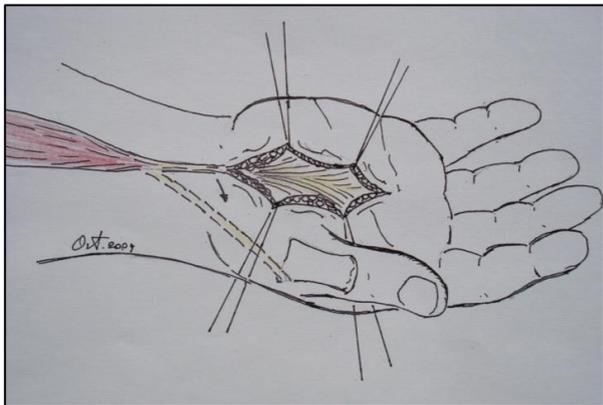


Foto 12: Tecnica dell'opponente-plastica con il tendine del palmare gracile allungato in continuità con l'aponeurosi palmare (Camitz).



Foto 13: Re-routing del t. palmare gracile allungato in continuità con aponeurosi palmare.

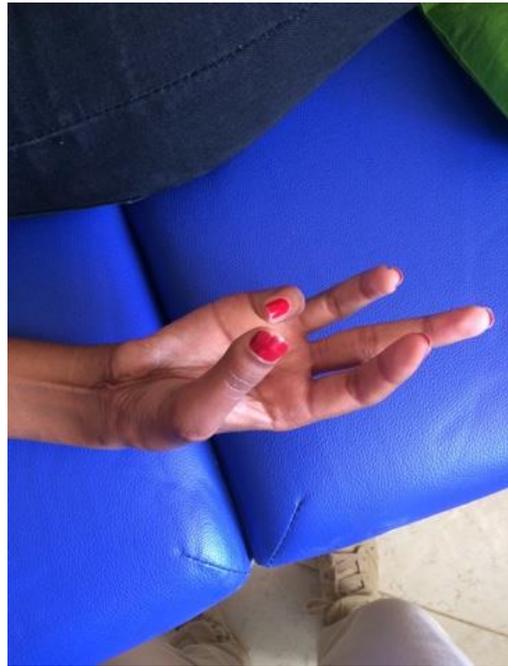


Foto 14: Opposizione valida del pollice dopo intervento di Camitz dal polso.

Conclusioni

La chirurgia palliativa in esiti di lebbra è sicuramente di grande rilievo per il ripristino delle funzioni perse. Essa andrebbe praticata precocemente prima che insorgano rigidità articolari ed altri adattamenti e prima che il soggetto impari a vicariare la funzione persa in modo approssimativo pregiudicando un buon recupero dopo la chirurgia. Questa tecnica inoltre contribuisce ad un recupero morfologico in particolare delle mani. Questo rende meno manifesta la condizione del soggetto e contrasta l'emarginazione che inevitabilmente subisce, anche se guarito da tempo. La lebbra è oggi curabile ma conserva tuttavia la sua triste fama di stigma.

BIBLIOGRAFIA

1. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG et al. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev* 1999; 70: 140-59.

2. Antia NH, Shetty BP. The peripheral nerve in Leprosy and other neuropathies. New Delhi: Oxford University Press, 1997.
 3. Antia NH. Leprosy - a disease of the Schwann cell. *Lepr Ind* 1982; 54: 599-604.
 4. Chen X, Zhang L, Huang M, Zhai X, Wen Y. Coexistence of Nerve Enlargement and Neuratrophy Detected by Ultrasonography in Leprosy Patients. *Sci Rep* 2018; 8: 7812.
 5. Smith WCS, Anderson AM, Withington SG, et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ* 2004; 328: 1459-62.
 6. Enna CD. Preoperative Evaluation. In Enna CD, McDowell F (eds). *Surgical Rehabilitation in Leprosy*. Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1974. p.p. 16-30.
 7. Anderson AM, Croft RP. Reliability of Semmes Weinstein monofilament and ballpoint sensory testing, and voluntary muscle testing in Bangladesh. *Lepr Rev* 1999; 70: 305-13.
 8. Bunnell S. *Surgery of the Hand*. 3. ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1956.
 9. Brand PW. Biomechanics of tendon transfer. *Hand Clin* 1988; 4: 137-54.
 10. Zancolli E. Correccion de la "garra" digital por paralisis intrinseca; la operacion del "lazo". *Acta Orthop Latino Am* 1974; 1: 65.
 11. Royle ND. An operation for paralisis of the thumb intrinsic muscle. *JAMA* 1938; 111: 612-3.
 12. Thompson TC. A modified operation for opponens paralisis. *J Bone Joint Surg* 1942; 26: 632-40.
 13. Camitz H. Uber die Behandlung der Oppositionslähmung. *Acta Chir Scand* 1929; 65: 77-81.
- Dott. Pietro Ortensi, Specialista in Chirurgia della mano. Lazio Chirurgia Progetto Solidale Onlus

Per la corrispondenza: dportensi@virgilio.it

Origine e diffusione della lebbra in Europa

G. Fornaciari

La maggior parte degli storici della Medicina è concorde nel ritenere che la lebbra sia stata importata in Egitto dall'India dagli eserciti di Alessandro Magno di ritorno dalla spedizione nella Valle dell'Indo nel 327-326 a.C.¹. Infatti, fra le migliaia di mummie e di scheletri studiati in Egitto, mancano completamente casi patognomonici di lebbra anteriori al II secolo a.C., ritrovati nell'oasi di

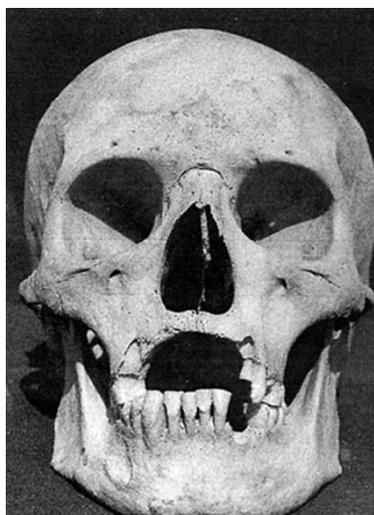


Fig. 1: Cranio con *facies leprosa* tipica: allargamento e smussamento dei margini dell'apertura piriforme, atrofia alveolare con caduta dei denti anteriori-superiori (Sudan, Oasi di Dakleh, II secolo a.C.) (da Dzierzykraj-Rogalski)

provenienti dall'Oriente. La questione della prima diffusione della lebbra in Europa e dei suoi sviluppi tra Tardo antico e Alto medioevo è ancora piuttosto dibattuta, dal momento che gli studiosi devono basarsi su scarse testimonianze storico-letterarie e su pochi reperti osteoarcheologici, cui si sono aggiunti in questi ultimi anni alcuni importanti dati paleomolecolari^{4,5}.

Dakleh in Nubia² (Figg. 1, 2). La malattia è certamente presente nel bacino del Mediterraneo già in epoca ellenistica ma, se dobbiamo dare credito alla testimonianza di Celso (I secolo d.C.), doveva essere piuttosto rara³, e solo in Età tardo antica sembra che abbia avuto una progressiva diffusione, probabilmente in seguito agli apporti di popolazioni

Il *Sushruta Samhita*, un testo medico indiano risalente al VI secolo a.C., descrive magistralmente il quadro clinico della lebbra, caratterizzato da "retrazione della cute, anestesia locale, sudorazione abbondante, edema, deformità degli arti e raucedine, caduta delle dita, collasso e caduta del naso e delle orecchie ed arrossamento degli occhi"^{6,7}.

Il paleopatologo Møller-Christensen, negli anni '60, studiò per primo i cimiteri di alcuni lebbrosari medievali (1250-1550) della Danimarca, con un totale di 650 individui, individuando la cosiddetta *facies leprosa* dello scheletro, caratterizzata da trofia delle regioni nasali, da riassorbimento alveolare, con caduta dei denti anteriori-superiori, e da atrofia e riassorbimento delle piccole ossa delle mani e dei piedi^{8,9} (Figg. 1, 2).



Fig. 2: Marcata atrofia dei metatarsali e delle falangi, con aspetto "a punta di lapis" (Sudan, Oasi di Dakleh, II secolo a.C.) (da Dzierzykraj-Rogalski)

Solo in questi ultimi anni la moderna paleobiologia molecolare, grazie al sequenziamento completo di ben 16 genomi antichi di *Mycobacterium leprae* e al loro confronto con i ceppi moderni, ha cominciato a chiarire, almeno in parte, il problema dell'origine della lebbra. È stato visto che i casi medievali di lebbra comprendevano sia ceppi di origine asiatica che africana, ed anche diversi ceppi che attualmente si ritrovano in America, importati dall'Africa in Età moderna in seguito alla tratta degli schiavi (Fig. 3).

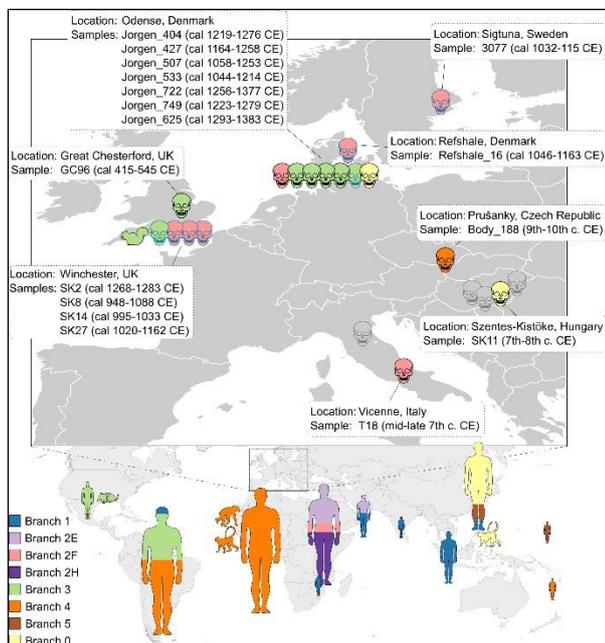


Fig. 3: Distribuzione dei rami antichi e moderni di *Mycobacterium leprae*: le sagome umane rappresentano ceppi moderni, in scala in base al numero di campioni; le sagome di animali rappresentano ceppi di uno scoiattolo rosso, di un armadillo e di tre primati naturalmente infetti; i crani colorati rappresentano i genomi antichi di *M. leprae* completamente sequenziati. I colori indicano i principali rami di *M. leprae* (da Schuenemann et al.)

Grazie a questi studi, è stato possibile ricostruire l'albero filogenetico dell'agente patogeno della lebbra e stabilire la datazione dell'antenato comune più recente [Most Recent Common Ancestor (tMRCA)], che è risultata risalire a 4031 anni da oggi per

l'intero albero di *M. leprae*, con un possibile range al 95% fra i 3110 e i 5020 anni. Questa datazione coincide in maniera straordinaria con i resti osteoarcheologici di lebbra, ritrovati nella valle dell'Indo e risalenti alla civiltà di Harappa (1990-1300 a.C.)¹⁰ e ha fatto rivalutare la vecchia teoria dell'arrivo della lebbra nel bacino del Mediterraneo grazie alle truppe di Alessandro Magno alla fine del IV secolo a.C., anche se non si possono escludere i traffici commerciali per via marittima di Età ellenistica, via che sembrerebbe confermata anche per la comparsa della lebbra in Cina nel IV-III secolo a.C. (Fig. 4).



Fig. 4: Le vie di diffusione della lebbra in Cina ed in Europa in base alle fonti letterarie e ai dati paleopatologici (in base a dati di Mark e di Rubini et al.)

Successivamente la "via della lebbra" si estese dall'Egitto, dove sono stati rinvenuti diversi casi tipici nell'oasi di Dakleh in Nubia (Fig. 1, 2), alla Palestina ed alla Siria, per giungere infine in Europa, nella penisola italiana al seguito delle campagne militari di Pompeo Magno nel I secolo a.C. (Fig. 4). Con la conquista della Gallia e della Britannia la lebbra si diffuse nell'Europa settentrionale e in tutto il resto dell'impero. I dati paleomolecolari hanno anche dimostrato una possibile recrudescenza della malattia in seguito ai movimenti delle popolazioni delle steppe dell'Est euroasiatico, in particolare degli Avari nel VII-VIII secolo d.C.^{11, 12} (Fig. 4).

Dal punto di vista normativo, già nel 538 d.C. il Concilio di Lione emanò severe disposizioni per limitare i contatti con i lebbrosi¹³. Nel codice longobardo di Rotari del 643 si stabiliva che: “Chi è affetto da lebbra, riconosciuta dai giudici e dal popolo, venga espulso dalla città” (Fig. 5).



Fig. 5: Funzionario che impedisce l'ingresso dei lebbrosi in città, da una miniatura del XIII secolo (Bibliothèque de l'Arsenal, Parigi)

La Chiesa, che si assunse l'onere dell'assistenza, diede il via all'istituzione dei lebbrosari, *hospitales* deputati all'accoglienza dei lebbrosi. Ai lebbrosi fu proibito di continuare a vivere in famiglia nelle proprie abitazioni e di circolare liberamente fra la popolazione. Forse, gli effetti di queste prime misure di isolamento furono inferiori a quanto si è creduto, va tuttavia ricordato che la lebbra, che era fino a quel momento progredita con estrema rapidità, sembra regredire nel corso del VII secolo (Fig. 6).

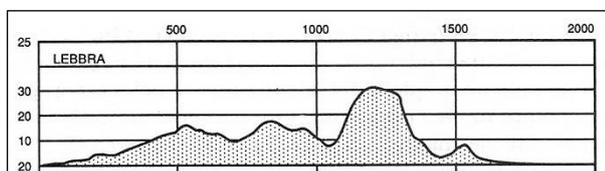


Fig. 6: Evoluzione schematica della lebbra ricavata dalle citazioni letterarie (da Biraben)

A partire dall'VIII secolo, le autorità civili e religiose presero coscienza di una nuova e più grave ondata della malattia; successivamente, tra il IX e l'XI secolo, la lebbra conobbe un nuovo periodo di regressione, per poi ricomparire nel corso del XII-XIII secolo in coincidenza con le Crociate¹⁴ (Fig. 6). Questo andamento altalenante è ancora difficilmente

spiegabile sulla base dei dati epidemiologici in nostro possesso¹⁵.

La Medicina medievale e le terapie della lebbra

La Scuola Medica Salernitana conosceva molto bene la lebbra e le sue diverse forme¹⁶.

I Maestri Salernitani in realtà confondevano fra loro varie malattie della pelle chiamando *lepra* molte malattie dermatologiche: l'impetigine, la tigna e la stessa lebbra¹⁶.

Quanto alla terapia della lebbra, la Medicina scolastica, insieme a tutta una serie di rimedi ovviamente inefficaci, consigliava di cauterizzare le lesioni lepromatose (Fig. 7) e di praticare bagni frequenti, che potevano avere un effetto palliativo. Plateario, molto realisticamente afferma che tutte le specie di lebbra sono incurabili (*omnes species lepre sunt incurabiles*)¹⁷.

I lebbrosari

I lebbrosari costituiscono i primordi di quelle forme di controllo della malattia, identificata come devianza, che a partire dalla fine del '300 e, soprattutto nel '400 con la creazione da parte di autorità laiche dei lazzeretti, si caratterizzeranno come luoghi di segregazione e reclusione dei malati ritenuti infettanti. Essi si moltiplicano in Occidente già a partire dalla fine dell'XI secolo in coincidenza con le Crociate.

Simbolo visibile per eccellenza del peccato e segno esemplare della giustizia di Dio, il lebbroso però diventa anche l'esempio del peccatore che con le sue sofferenze sta già scontando i propri peccati e viene considerato un beato vivente. Questa radicale ambiguità cristiana si riflette soprattutto nella spiritualità dei secoli XII-XIII, a somiglianza dell'immagine di Cristo che si riveste delle lordure del corpo e che si fa abietto tra gli abietti per salvare l'umanità (Fig. 8). Il bacio al lebbroso di S. Francesco o di S. Luigi è il segno di questa simbolica identificazione: egli è «*colui che il Signore ha voluto visitare più intimamente degli altri*» -

TERAPIE DELLA LEBBRA SECONDO LA MEDICINA SCOLASTICA
 "malattia incurabile"

a) Prevenzione
 sulle sei cause non naturali

Dieta appropriata { senza carne salata
 + purganti
 senza cibi troppo caldi o troppo freddi
 + purganti

(lebbra manifesta)

b) Regimen
 sulle sei cause non naturali

{ Dieta: senza cibi salati, acidi, speziati, troppo caldi o troppo freddi
 Astinenza sessuale, castrazione
 (Teodorico Borgognoni da Lucca (1206-1298)

(Aria ambientale
 Cibo e bevande
 "Ripienenza ed evacuazione"
 Lavoro e riposo
 Sonno e veglia
 Emozioni)

c) Evacuazione
 degli umori

{ Salasso { flebotomia
 sanguisughe
 coppette
 Purganti (deboli e forti)

{ Bagni { caldi (stufe) { frizioni
 unzioni
 lavaggi
 freddi (mare)

d) Rettificazione
 con antidoti

{ oro potabile
 carne di serpente, di rospo
 teriaca

e) Palliazione
 correzione di sintomi

{ chirurgia per asportare noduli ed ulcere
 cauterizzazione per stimolare il flusso umorale

www.paleopatologia.it



Medico che esamina un lebbroso.
 (Illustrazione anglo-normanna
 della Chirurgia di Ruggero, c. 1250)

Fig. 7: Terapie medievali della lebbra e medico che visita un lebbroso, da un codice inglese del XIII secolo (da Mitchell, 2002)



Fig. 8: Cristo rassicura il lebbroso, condivide le sue sofferenze e gli concede la salvezza del suo sangue, in una miniatura inglese del XV secolo (da Rawcliffe)

come è detto negli statuti del lebbrosario di Lille. Contagioso e incurabile, non può che servire Dio fino alla morte¹⁸.

D'altra parte, come abbiamo visto, la lebbra era considerata dalla scienza ufficiale una malattia incurabile, anche se la Medicina medievale produce su di essa una vasta trattatistica, proponendo terapie per lo più di tipo estetico-cosmetico e palliativo. Ma il sapere del medico resta sostanzialmente uno strumento di controllo sociale e la sua pratica si riassume e conclude con la diagnosi, mentre le uniche misure 'sanitarie' adottate da regolamenti e statuti sono quelle igienico-profilattiche. Poiché la malattia è vista come ambivalente, queste misure non possono che esercitarsi contemporaneamente sul corpo e sull'anima e in particolare, essendo diffusa la convinzione dell'ereditarietà e della trasmissione venerea della lebbra, come punizione di una trasgressione sessuale, sono volte a regolare o reprimere la sessualità, sublimandola spesso in una sorta di voto di castità¹⁹.

La lebbra e gli Ospitalieri a Gerusalemme

Nel 1153 abbiamo la prima regolamentazione riguardante la lebbra che poteva essere contratta da un membro dell'Ordine degli Ospitalieri, e la stessa valeva anche per gli appartenenti all'ordine del Tempio: «i cavalieri (*templari o ospitalieri*) affetti da lebbra devono unirsi ai confratelli di S. Lazzaro»²⁰⁻²². Si tratta di un interessante modo di distinguere i cavalieri colpiti dalla lebbra e di isolarli dagli altri confratelli, relegandoli in un apposito Ordine, fondato intorno al 1130²², che non era solo un ordine assistenziale ma un vero e proprio ordine militare, in cui i cavalieri lebbrosi continuavano almeno inizialmente a prestare la propria opera di soldati valorosi, e che svolse un compito importante nella gestione della malattia in Terra Santa, occupandosi soprattutto della gestione dei lebbrosari istituiti in gran numero nel Regno di Gerusalemme e negli altri stati crociati nella fase di maggiore espansione della lebbra.

La lebbra nell'Ospedale di Rodi

Nel 1478 il Grande Ospedale di Rodi costituì certamente la più celebre e moderna istituzione ospedaliera dell'epoca, con una grande corsia di ben 51 x 12m, con le relative strutture di servizio.

Secondo la *disposizione* del Gran Maestro Emery d'Amboise (1503-1512), gli *'ammalati di San Lazzar'* devono essere curati nelle *proprie case'*, anche se soggetti ad alcune restrizioni e controlli²³. Queste disposizioni attestano che, sebbene i lebbrosi continuassero ad essere ritenuti una minaccia per la comunità, non erano considerati così infettanti da richiedere la loro reclusione in lebbrosari²⁴. Comunque, quando venivano ammessi in ospedale (la cosiddetta *'Sacra Infermeria'*) i lebbrosi dovevano essere curati in apposite stanzette, isolati dal resto della comunità degli infermi²⁵.

In conclusione le varie disposizioni della fase rodiese dell'Ordine attestano che i

lebbrosi non erano ritenuti così infettanti da richiedere la loro reclusione in strutture separate come i lebbrosari, ma potevano essere curati nell'Ospedale o anche a domicilio. La spiegazione potrebbe essere l'esperienza e soprattutto la familiarità con la lebbra acquisita in Palestina, dove la malattia, diffusa ed endemica da sempre, aveva fatto intuire la sua scarsa contagiosità, poi ampiamente dimostrata dalla medicina moderna.

La scomparsa della lebbra in Europa

Dopo aver costituito la grande epidemia del Medioevo, e aver conosciuto la maggiore espansione in Europa tra l'XI e il XII secolo, la lebbra regredisce lentamente in Europa a partire dal XIV secolo (Fig. 6). Questo declino, piuttosto regolare nel tempo, è però irregolare nella sua distribuzione geografica: lentamente si vennero a costituire dei focolai di resistenza finché, nel XVIII-XIX secolo, non restarono che alcuni isolotti endemici in Norvegia, Svezia, Finlandia, Islanda, Scozia, Portogallo e sul litorale mediterraneo²⁶.

Numerose ipotesi hanno cercato di spiegare questa regressione: alcuni hanno voluto vedervi una tardiva conseguenza delle misure draconiane prese precocemente fin dall'Alto Medioevo, e poi mantenute e rese più rigide nei secoli successivi. Si è ipotizzata anche una qualche presa di coscienza rispetto all'igiene, ma la spiegazione non è certo applicabile alle condizioni epidemiche della lebbra, ed è soprattutto poco conforme alla realtà; infatti, i secoli a cavallo tra il XIV e il XVI secolo non conobbero uno sviluppo particolare dell'igiene.

Il ruolo della grande peste del 1348 è stato molto discusso: secondo alcuni, essa avrebbe provocato fra i lebbrosi una mortalità sufficiente a innescare la regressione della lebbra. È l'ipotesi avanzata da G. Girard, sulla base della sua trentennale esperienza in Madagascar²⁷. Secondo J. Tisseul, la regressione della lebbra è legata ad un insieme di modificazioni socioeconomiche

provocate dall'alta mortalità del periodo della peste nera, che ridusse le possibilità di assistenza anche dei lebbrosi, riducendone il numero²⁸.

Rimane un'ultima ipotesi, forse la più convincente, legata all'immunità crociata fra la lebbra e la tubercolosi: secondo il grande storico della medicina Mirko Grmek, sembra possibile, o anche probabile, che il declino della lebbra in Occidente sia legato all'ascesa della tubercolosi, che coincise con le trasformazioni sociali, economiche e demografiche del XV-XVI secolo²⁹.

In conclusione, nessuna delle ipotesi avanzate può spiegare da sola la scomparsa della lebbra dall'Europa, ma con tutta probabilità ci fu un'associazione di fattori diversi che ne influenzarono la catena infettiva fino all'estinzione spontanea della malattia nel XIX secolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersen JG. Studies in the mediaeval diagnosis of leprosy in Denmark; an osteoarchaeological, historical, and clinical study. *Danish Medical Bulletin* 1969; 16, suppl. 9, Thesis; Browne SG. How old is leprosy? *Br Med J* 1970; 3: 640-1.
2. Dzierzykay-Rogalski T. Paleopathology of the Ptolemaic inhabitants of Dakleh Oasia (Egypt). *J Hum Evol* 1980; 9: 71-4.
3. Spencer W, Aulus Cornelius Celsus, *De medicina*. Vol. I Cambridge: T. Page ed., 1935; 342-3.
4. Mark S. The origin and spread of leprosy: Historical, skeletal, and molecular data. *J Interdisciplinary History* 2019; 49: 367-95.
5. Schuenemann VJ, Avanzi C., Krause-Kyora B., et al. Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathogens* 2018; 14/5, e1006997
6. Kavira JK, Bhisagratna L. Diagnosis of leprosy and other skin diseases. In: *An English Translation of the Sushruta Samhita, Based on Original Sanskrit Text*, vol. 2, Chapter V, 1911.
7. Bhisagratna KK. The Sushruta Samhita. Varanasi: Chowkhamba Sanskrit Series Office; Volume II 1963; 36-40.
8. Møller-Christensen V. *Bones changes in leprosy*. Copenhagen: Munksgaard, 1961.
9. Møller-Christensen V. *Leprosy changes of the skull*. Odense: Odense University Press, 1978.
10. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One* 2009; 27: 4(5): e5669.
11. Rubini M, Zaio P, Spigelman M, Donoghue HD. Leprosy in a Lombard-Avar cemetery in central Italy (Campochiaro, Molise, 6th-8th century AD): ancient DNA evidence and demography. *Ann Human Biol* 2017; 44: 510-21.
12. Donoghue HD. Tuberculosis and leprosy associated with historical human population movements in Europe and beyond - an overview based on mycobacterial ancient DNA. *Ann Human Biol* 2019; 46: 120-8.
13. Lambert A. Leprosy: Present and Past. *The Nineteenth Century: A Monthly Review*, 1884; 16: 467-89.
14. Roberts C. Leprosy and Leprosaria in medieval England. *MASCA Journal* 1986; 4: 15-21.
15. Mitchell PD, The myth of the spread of leprosy with the crusades, in *The Past and Present of Leprosy: Archaeological, historical, palaeopathological and clinical approaches*. London: BAR International Series 2002; 1054: 171-7.
16. Demaitre L. *Leprosy in Premodern Medicine*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2007; 212: 220-3.
17. Lauriello G. *Giovanni Plateario, Practica Brevis: un manuale di medicina del XII secolo*. Tuscania: Edizioni Penne & Papiri, 2015; 350.
18. Rawcliffe C. *Leprosy in Medieval England*, 2009; 55-64.
19. Bériac F. *Histoire des lépreux au Moyen Age. Une société d'exclus*. Paris 1988, Imago; Jacquart D, Thomasset C. *Sexualité et savoir médical au Moyen Âge*. Paris: Presses Universitaires de France, 1985.
20. Fornaciari G, Fornaciari A. L'ordine degli Ospitalieri e la cura della lebbra nel Medioevo. In: (a cura di) Benedetti L, Cecchini BM, Gemignani M, Rossi TM. *"Tuitio fidei et obsequiem pauperum"*, Studi in onore di Fra' Giovanni Scarabelli per i cinquant'anni di

- sacerdozio. Viareggio: Edizioni La Villa, 2019; 51-64.
21. de Curzon H. *La Règle du Temple*. Paris: Librairie Renouard, 1888.
 22. Marcombe D. *Leper Knights*. Woobridge: The Boydell Press, 2003.
 23. Cassar P. *The Medical History of Malta*. London: Wellcome Historical Medical Library, 1965; 210; National Malta Library (NML), Manuscript 153, fol. 421; Manuscript 740, fol. 36t.
 24. Buttieg GG, Savona-Ventura C, Micallef Stafrace K. *History of leprosy in Malta*. *Malta Med J* 2008; 20: 34-8.
 25. Gabriel A. *La cité de Rhodes*. Paris : de Boccard éditeur, Vol. 1, 1921; Vol. 2, 1923.
 26. Richards P. *The Medieval leper*. Cambridge : D.S. Brewer, 1977; 83-97.
 27. Girard G. *Quel fut le sort des lépreux au cours de la pandémie pesteuse du Moyen Age (1348-1350)*. *Bull Soc Pathol Exot* 1975; 68: 33-7.
 28. Tisseul J. *La régression de la lèpre ne fut-elle pas fonction de L'évolution économique au XIVème siècle?* *Bull Soc Pathol Exot* 1976; 69: 352-5.
 29. Grmek MD. *Le malattie all'alba della civiltà occidentale*. Bologna: Il Mulino, 1985; 298; vedi anche Sansarricq H. *La lèpre*. Paris: Ellipses, 1965.

Prof. Gino Fornaciari, Divisione di Paleopatologia, Università di Pisa

Per la corrispondenza:
gino.fornaciari@med.unipi.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* OcL 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.

