

Volume LXV - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2020-2021 306° DALLA FONDAZIONE

2020-2021

N. 1
Gennaio
Marzo
2021

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur afflicti
Certe si quis mentem pangeret, ad
Consilio eloquio medica quantum erinet arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

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



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2020-2021: 306° dalla fondazione

Vol. LXV - n. 1 - Gennaio-Marzo 2021

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

Seduta Inaugurale

10 novembre 2020

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 306° Anno Accademico
L. Gasbarrone

I-1

Prolusione. La medicina nella Commedia di Dante: luoghi, motivi, funzioni
M. Carlino

I-5

Seduta Commemorativa

17 novembre 2020

Commemorazione del Prof. Angelo Acconcia
T. Acconcia

I-14

Commemorazione del Prof. Pietro Cugini
C. Letizia

I-17

Conferenze

24 novembre 2020

La psoriasi nella storia, nell'arte e nell'attualità
L. Valenzano

I-20

Tatuaggi: significato, rischi e futuro
M. Papi, E. Fiscarelli

I-26

Conferenza

01 dicembre 2020

**La terza dimensione come nuovo paradigma nella ricerca
e nella diagnostica in patologia umana**
A. Onetti Muda

I-31

Conferenza

15 dicembre 2020

COVID 19: passato, presente e futuro

I-36

N. Cartabellotta

Conferenza

12 gennaio 2021

Il ritorno della gotta. Tra storia e attualità

I-41

G. Minisola

Simposio

19 gennaio 2021

Interazione fra Ospite e Microbiota (Batterioma, Viroma, ecc.) Intestinale: l'anello mancante con la Patologia Autoimmune e Neoplastica

Moderatori: Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini

Introduzione

I-50

G. Gasbarrini, S. Simeoni, A. Gasbarrini

Profilo e clinica del Microbiota (Sintesi)

I-57

G. Ianaro

Profilo e Clinica del Microbiota nelle IBD e nel cancro del colon: un update

I-58

F. Scaldaferri, V. Petito, L. Masi, L.R. Lopetuso, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini

Profilo e clinica del Microbiota nelle epatiti e nel cancro del fegato (Sintesi)

I-61

F. R. Ponziani

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e microbiota

I-64

L. Miele, A. Liguori, A. Gasbarrini, A. Grieco

Profilo e clinica del microbiota nelle pancreatiti e nel cancro del pancreas (Sintesi)

I-69

F. D'Aversa

Profilo e clinica del microbiota nel trapianto fecale. (Sintesi)

I-72

G. Cammarota

Seduta Inaugurale

10 novembre 2020

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 306° Anno Accademico

L. Gasbarrone

Accademici, Soci, Signore e Signori,
inauguriamo questa sera il 306° Anno Accademico della Accademia Lancisiana.

È una inaugurazione fuori del comune, io sono qui in una Accademia senza il pubblico “in presenza”, come siamo abituati a dire in questo periodo, Voi siete in collegamento da remoto e ci vediamo attraverso gli schermi dei nostri computer.

Certo Giovanni Maria Lancisi, fondatore di questa Accademia, non avrebbe mai pensato nel 1715 di riunire i suoi allievi in una “palestra” virtuale, ma la contingenza dell’epidemia COVID-19 ci costringe a non poterci riunire qui in sede; fortunatamente la tecnologia ci offre questa opportunità alternativa per continuare a dare voce alla Accademia, così come, in questo periodo, stanno facendo tutte le Società Scientifiche.

L’inaugurazione quindi si svolgerà come di consueto, prima con la mia relazione sulla attività dello scorso Anno Accademico 2019-2020, poi con la Prolusione.

L’Anno Accademico è stato inaugurato il 5 novembre 2019 con la Prolusione “Storia, Cultura e Scienza nel Complesso Monumentale di Santo Spirito”, che ha visto l’intervento dei rappresentanti delle tre Istituzioni che hanno sede nel palazzo del Commendatore del Complesso Monumentale di Santo Spirito in Sassia, il Prof. Gianni Iacovelli Presidente dell’Accademia di Storia dell’Arte Sanitaria, il Prof. Umberto Recine Presidente della Scuola Medica Ospedaliera,

la Prof.ssa Laura Gasbarrone Presidente della Accademia Lancisiana, e del Direttore Generale della ASL Roma 1 Dott. Angelo Tanese, che ha tenuto l’intervento conclusivo. L’incontro ha voluto sottolineare l’importanza e il ruolo che antiche Istituzioni che si occupano di Cultura, di Scienza e di Medicina in particolare come l’Accademia Lancisiana, l’Accademia di Storia dell’Arte Sanitaria e la Scuola Medica Ospedaliera, svolgono in un contesto dedicato all’assistenza, quale l’ospedale Santo Spirito, che già di suo ha un patrimonio culturale storico. Questo non è l’unico contesto in cui Cultura e Scienza coesistono con realtà assistenziali che possiedono patrimoni storici importanti, tanto che recentemente è stata fondata l’Associazione Culturale Ospedali Storici Italiani (ACOSI), che riunisce le diverse strutture assistenziali italiane dotate di un patrimonio storico, tra cui appunto il Santo Spirito, come ha preannunciato lo scorso anno il dott. Tanese, che tra l’altro è vicepresidente della Associazione.

Si sono poi svolte la Seduta Commemorativa, come di consueto dedicata agli Accademici e ai Soci scomparsi, 8 Sedute Scientifiche, di cui 5 simposi e 3 conferenze, e 2 Corsi ECM sui temi “Le infezioni del sito chirurgico” e “Innovazione nel trattamento del tromboembolismo venoso e delle arteriopatie”. In occasione della 3° Seduta Scientifica si è svolto un Simposio organizzato in collaborazione con l’Università degli Studi di Perugia e la Fondazione San Camillo-

Forlanini di Roma su “L’età liquida”, resoconto della ricerca multicentrica condotta dalla Fondazione San Camillo-Forlanini “Obiettivo 120 anni nell’analisi dei centenari italiani”.

Il programma dello scorso Anno Accademico prevedeva ancora 8 Sedute (4 Simposi, 4 Conferenze), 3 Corsi ECM “Rome Breast Meeting”, “Patologie ossee di interesse internistico”, “Cuore Polmone 2020”, la Giornata della Celebrazione della Settimana per la Cultura con il tradizionale ciclo di conferenze e il “Premio Lancisi” per l’Anno Accademico 2018-2019, ma l’attività scientifica è stata interrotta nel mese di marzo in osservanza alle disposizioni governative in materia di contenimento dell’epidemia da COVID-19.

L’attività istituzionale della Accademia è comunque proseguita regolarmente, il lavoro dell’ufficio di Segreteria è continuato in regime di *smart working* e sono stati svolti con regolarità gli impegni statutari, i servizi della biblioteca e i lavori di redazione per la pubblicazione degli Atti.

A partire dal mese di settembre l’Accademia ha provveduto a riprogrammare le Sedute Scientifiche non svolte: abbiamo potuto tenere solo 2 Conferenze in presenza, per poi interrompere nuovamente l’attività consueta a causa delle ulteriori nuove disposizioni. La Cerimonia di assegnazione del “Premio Lancisi” si è tenuta il 3 novembre u.s. in modalità digitale e dalla stessa data questa sarà la nostra modalità operativa, in attesa di un auspicato ritorno alla normalità. Le altre Sedute previste dal Calendario dello scorso anno sono state trasferite nel Calendario 2020-2021, così come i Corsi ECM e le Conferenze in programma nella giornata della Celebrazione della “Settimana per la Cultura”.

Nel corso dell’anno l’Accademia ha concesso il patrocinio all’Evento “X Edizione Giornate Angiologiche Erniche - X Congresso Recentia Hernica” e al Web Congress “Italian-French Symposium 2020 - Updates on

oncological abdominal surgery” che si è svolto il 5 novembre u.s., organizzato dal nostro Segretario e Accademico prof. Giuseppe Maria Ettore, Direttore del P.O.I.T. (Polo Interaziendale Trapianti) e della U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d’Organo della Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma.

Vi illustro ora in sintesi l’attività del Calendario dell’Anno Accademico 2020-2021, che inauguriamo questa sera: prevede, oltre alla odierna Seduta Inaugurale, la Seduta Commemorativa, 17 Sedute Scientifiche e la Giornata per la Celebrazione della Settimana della Cultura, in occasione della quale si terranno 5 Conferenze su argomenti storico-culturali e sarà conferito, come ogni anno dal 2016, il “Premio Lancisi”, rivolto ai neolaureati delle Facoltà di Medicina e Chirurgia delle Università romane Autori delle Tesi di Laurea selezionate, i quali saranno invitati a esporre in aula e riceveranno il relativo attestato. Il calendario prevede inoltre i seguenti Eventi accreditati ECM non svolti lo scorso anno: “Cuore Polmone 2020-2021. Le patologie cardiorespiratorie gravi, SARS, CoV-2 e non solo” organizzata dal prof. Munafò e “Patologie ossee di interesse internistico” organizzata dal prof. Minisola. Non poteva mancare nel programma l’argomento COVID-19, al quale saranno dedicate due conferenze, il 15 dicembre con il dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE, e il 16 marzo con l’Accademico prof. Francesco Belli.

Le Sedute in programma si svolgeranno in modalità digitale fino a quando non sarà possibile riprendere l’attività in presenza. Sul nostro sito istituzionale saranno disponibili le registrazioni video degli Eventi.

Prosegue l’attività editoriale con la pubblicazione della Rivista trimestrale “Atti della Accademia Lancisiana”, che costituisce il documento della nostra Attività Scientifica. Sono stati pubblicati i numeri 1 e 2 dell’annata 2019-2020 ed è in corso di

pubblicazione il numero 3. Vi ricordo che dall'anno 2016 la Rivista è mutata da Periodico a stampa a telematico e viene pubblicata online all'indirizzo www.attidellaaccademialancisiana.it, accessibile direttamente o attraverso il link sul sito della Accademia. Ne è Direttore il prof. Franco Salvati, nostro Accademico, mentre la Segreteria cura la pubblicazione online e la diffusione. Nella nostra Biblioteca viene conservato l'archivio dei Volumi a stampa (il Vol. 1 della Vecchia Serie risale all'anno 1880) e una copia cartacea dei fascicoli pubblicati online, mentre dal sito della Rivista è possibile scaricare e stampare sia i fascicoli per intero che i singoli articoli. Sul sito della Accademia inoltre sono presenti l'indice dei lavori pubblicati dal 1957, anno di inizio della Nuova Serie e gli Articoli pubblicati dal 2006 al 2015.

Continua anche l'attività della Biblioteca, che ha una collezione di circa 12.000 volumi di argomento medico, molti dei quali antichi, di alto pregio e di rilevante valore documentale. La Biblioteca è aperta al pubblico e fruibile dagli utenti esterni tramite i servizi delle biblioteche moderne, i cataloghi di pubblico accesso, la fornitura a distanza di documenti, la consultazione da remoto di interi Volumi in formato digitale. Il patrimonio bibliografico si è incrementato nel tempo grazie a lasciti e donazioni, pertanto è stato attivato un progetto per la catalogazione di una parte delle nuove acquisizioni tramite lo standard del Servizio Bibliotecario Nazionale del Ministero per i Beni Culturali, lo stesso adottato per la catalogazione dell'intera Biblioteca. Il progetto si è concluso ad aprile 2020 e sono stati catalogati 400 Volumi. Compatibilmente con la disponibilità di fondi, contiamo di attivare nel prossimo anno un nuovo progetto di catalogazione dei libri in modo da completare l'acquisizione delle collezioni che sono state donate.

L'Accademia Lancisiana è tra gli Istituti Culturali sottoposti al controllo del Ministero

per i Beni e le Attività Culturali e per il Turismo, settore disciplinato dalla Legge 534 del 1996. In seguito alla recente riorganizzazione del MIBACT le competenze degli Istituti Culturali sono state trasferite dalla precedente Direzione Generale Biblioteche e Istituti Culturali, diretta dalla dott.ssa Paola Passarelli, alla Direzione Generale Educazione, Ricerca e Istituti Culturali diretta dal dott. Mario Turetta, presso il Servizio II Istituti Culturali il cui dirigente è il dott. Antonio Tarasco. L'Accademia beneficia del contributo ordinario dello Stato, a cui sono ammesse le Istituzioni in possesso dei requisiti, tramite l'inserimento nell'apposita tabella emanata dal Ministero e sottoposta a revisione ogni tre anni. Nel 2020 il contributo concesso per l'ultimo anno del triennio è stato incrementato di circa il 25% rispetto agli anni precedenti; ora siamo in attesa di conoscere l'esito della domanda di inserimento nella Tabella per il prossimo triennio 2021-2023. Auspichiamo di continuare a ricevere questo contributo, fondamentale per garantire l'attività istituzionale.

L'Accademia è Ente con personalità giuridica, quindi può ricevere donazioni detraibili dai redditi. Inoltre da quest'anno è stata confermata definitivamente l'iscrizione nell'Elenco permanente degli Enti del Volontariato ammessi al 5‰ della Agenzia delle Entrate, ora che i requisiti necessari per l'ammissione risultano formalmente evidenti nel nostro Statuto, modificato nell'anno 2018 per adeguarlo alla normativa degli Enti del Terzo Settore. Grazie alle donazioni del 5‰ per l'anno finanziario 2018 ci sono stati erogati circa € 3.400,00; pertanto ringrazio tutti coloro che hanno voluto devolvere il loro contributo alla Accademia e spero che siano sempre più numerosi. Questi introiti potranno contribuire alle spese straordinarie affrontate per svolgere l'attività scientifica online, come pure per adeguare la Sede alle normative vigenti per il contenimento della pandemia. Del tutto recentemente, avendo dovuto ridurre i posti in aula per

rispettare il distanziamento, abbiamo attrezzato la sala della Presidenza con posti a sedere e con uno schermo in collegamento con l'aula, purtroppo senza poterla al momento utilizzare.

Per rimanere in tema di contributi ricordo, ai molti Soci e Accademici che non hanno avuto occasione di farlo, che è necessario regolarizzare la quota di iscrizione per l'anno 2020, che sta per terminare; assolvere a questo compito è un dovere morale di ogni iscritto.

L'Accademia opera in base alla normativa europea in materia di protezione dei dati, GDPR 679/2016, e alle disposizioni in materia di fatturazione elettronica introdotte dalla legge di Bilancio 2018.

Dal 2017 è in corso una revisione e aggiornamento dell'Atto di Convenzione che regola i rapporti con la ASL Roma 1.

Ricordo che il Ministero per i Beni e le Attività Culturali e per il Turismo con Decreto del 22 ottobre 2019 ha ratificato la nomina ad Accademici dei Soci Virginia Cotticelli, Paola Grammatico e Massimo Papi e il trasferimento nella categoria degli Accademici Emeriti dei Proff. Augusto Arullani, Giuseppe Marsocci e Giampiero Patriarca.

Ringrazio i componenti del Consiglio Direttivo in carica per il loro lavoro, il Vice Presidente Prof. Giovanni Minardi, i Consiglieri Proff. Pier Luigi Antignani, Raoul Borioni, Andrea Onetti Muda, Giovanni Minisola, Pietro Ortensi, Giuseppe Visco e il Segretario Prof. Giuseppe Maria Ettore.

Ringrazio l'Ufficio di Segreteria, la dott.ssa Valentina Carelli, per il lavoro che svolge, la sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, per la sua costante collaborazione, il Dott. Luca Perrone, per l'assistenza tecnica nel corso delle Sedute e tutti coloro che partecipano costantemente alla attività della Accademia.

Passiamo ora alla parte più importante di questa seduta inaugurale, la Prolusione. Il 2021 sarà l'anno di Dante poiché ricorrono 700 anni dalla sua morte. In occasione della seduta inaugurale, vengono trattati argomenti non solo di carattere strettamente medico ma anche di cultura e di attualità, quindi ci è sembrato giusto che anche l'Accademia, una storica Istituzione, rendesse omaggio al padre della lingua italiana. Il Ministero per i beni e le attività culturali e per il turismo ha istituito un Comitato Nazionale per la celebrazione dei 700 anni dalla morte di Dante Alighieri, è stato istituito il "Dante day" che cadrà il 25 marzo, e questo Comitato ha concesso all'Accademia Lancisiana il patrocinio per la Seduta Inaugurale che si tiene questa sera.

Abbiamo quindi affidato al Prof. Marcello Carlino, che è stato Docente di Letteratura Italiana Contemporanea presso l'Università di Roma "Sapienza", e che ha una lunga "visitazione" della Divina Commedia sulla quale ha scritto numerosi testi, cito "Mostri, diavolerie, espressionistiche, vedute d'inferno nella Commedia di Dante", "Arti a convito nella *Commedia* di Dante" "La similitudine nell'architettura della *Commedia* di Dante", "La funzione e il valore della metamorfosi nella *Commedia* di Dante", la Prolusione sul tema "La Medicina nella '*Commedia*' di Dante: luoghi, motivi, funzioni".

Ringrazio tutti Voi per essere intervenuti questa sera e Vi aspetto puntualmente alle prossime sedute in calendario.

Prof.ssa Laura Gasbarrone
Presidente della Accademia Lancisiana

Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Prolusione. La medicina nella Commedia di Dante: luoghi, motivi, funzioni

M. Carlino

Papini non è il solo a documentare come e quanto la vita di Dante, per la grandezza e la fama del poeta, sia stata accompagnata da un fiorire di leggende; alcune di esse, come agli studiosi è noto, concernono la sua competenza nelle arti mediche, che è facile, in età medievale, finiscano confuse con le arti magiche. Così accade – lo rammenta appunto Papini nella *Leggenda di Dante*, che riporta stralci di un processo di fatto istruito – che Galeazzo Visconti millanti di poter ottenere da Dante i risultati devastanti sperati, quando lo voglia incaricare di un sortilegio a danno di papa Giovanni XXII e quando abbia deciso di rescindere il contratto con il mandatario scelto dapprincipio, che mostra di temporeggiare troppo nel compiere il maleficio; e accade che una nota conservata nell'Istituto di Medicina dell'Università di Montpellier, dove ha sede l'archivio dell'antica e prestigiosa scuola medievale, attribuisca a Dante la compilazione di una ricetta in versi che nomina gli ingredienti officinali, le dosi e le modalità di realizzazione di una pozione utile per il reperimento della pietra filosofale, pozione che Dante alchimista prescriverebbe se debba far bere al nemico o concorrente del cercatore. Millanterie, favole, fake news: la stessa ricetta di cui si è appena detto è evidentemente un falso, poiché neanche per gioco o per occasionale tenzone comica quei versi sono di mano di Dante, che ha tutt'altro linguaggio e tutt'altro stile anche nelle sue non rare composizioni grottesche destinate alle apposite gare pubbliche tra poeti. False e senza fondamento, infine, sono le dicerie che al contrario lo vorrebbero santo guaritore, di cui nelle fantasiosissime cronache del secolo XIV e nella successiva novellistica d'invenzione, spesso tinta di umorismo e di ironia.

Sicuro è, però, che Dante seppe di medicina: quest'arte – tale la si definiva nel Medioevo – appartiene infatti al suo corso di formazione, al suo bagaglio culturale, al suo campo di interessi; e talune pagine del *Convivio* ne sono prova. E sicuro, contestualmente, è che la medicina allora, e ancora per qualche secolo dopo, si caratterizza per una certa prossimità con le pratiche di magia e con le fole irrazionalistiche che le motivano, mentre pure, sulla base delle teorie filosofiche dominanti e del credo della Chiesa, essa implica una sua proiezione teleologica verso il percorso della fede e della redenzione, *alias* guarigione, dal peccato. Tuttavia la lezione di Ippocrate, anche riveduta alla luce dell'aristotelismo, e quella di Galeno vi si sono tramandate e vi perdurano, la prima legata al concetto di armonia vitale e di equilibrio degli umori, la seconda orientata più marcatamente allo studio organicistico e alla analisi funzionale degli apparati del corpo; frattanto la Scuola Salernitana ha lasciato in eredità una serie di protocolli di interventi di prevenzione e di cura e l'Università di Bologna, con il suo istituto ad hoc, attraverso le dissezioni anatomiche e i relativi approfondimenti sui reperti, ha aperto e cominciato a tracciare un sentiero nella direzione di un esercizio empirico, marcatamente sperimentale e nella sua specificità, all'altezza delle più aggiornate conoscenze di quegli anni, intenzionalmente scientifico. Non è vano, a quest'ultimo riguardo, ricordare che Dante soggiornò a Bologna e, secondo alcuni, la cui tesi è però fortemente dubbia, vi compì una parte dei suoi studi. Immaginarselo sbirciare, potendo, in una sala anatomica a lavori in corso è certamente plausibile.

Non la esercitò in alcun modo, ma aveva – tanto ormai si conviene – cognizioni puntuali di medicina, i cui fondamenti e le cui frontiere, nell'età medievale, sono stati poco sopra brevemente riassunti. Domandarsi, a questo punto, quali tracce di questo suo particolare sapere si conservino nella sua opera, e in specie nella *Commedia*, richiede che si proceda in premessa ad alcuni chiarimenti di metodo e preliminarmente alla risoluzione di alcune questioni.

Appare tutt'affatto fuorviante la scelta di chi utilizza alcune spiccate competenze di Dante nella descrizione di stati patologici per ricavarne conclusioni da spendere nella ricostruzione della biografia del poeta: è la scelta di servirsi della *Commedia* e delle opere collaterali come test diagnostici in esercizio sull'autore: una topica colossale sotto un profilo critico-teorico, un aberrante disconoscimento delle procedure e della logica specifiche del testo letterario, in cui per esempio è incorso Lombroso, supponendo forme ed episodi di narcolessia nel vissuto di Dante, a partire dalle perdite di sensi che si rappresentano colpire Dante personaggio nel viaggio ultraterreno del poema.

Altrettanto implausibile è trasporre e diluire in grandi narrazioni metaforiche la presenza e gli usi testuali della medicina nella *Commedia*, assimilando il cammino di riscatto dal peccato, e di conseguimento della grazia che vi si compie, ad un processo che dalla malattia, ossia dallo storno dalla diritta via, *l'Inferno*, attraverso la terapia, i riti lustrali di purificazione del *Purgatorio*, arriva alla guarigione, cioè al raggiungimento della pienezza dell'essere nella luce di Dio, il *Paradiso*. Una assimilazione siffatta, non discara a interpretazioni di marca *lato sensu* psicoanalitica catturate dal fascino dell'universo dei simboli e degli archetipi, si deve riconoscere che è metodologicamente sbagliata, perché non considera *l'in sé* del testo, ma al testo si sovrappone recando per

giunta improprietà esegetiche e comunque scarsissime utilità di significato.

È buona norma di una critica letteraria, che si voglia autorevolmente fondata, stare ai fatti e dunque al testo, a ciò che il testo mostra quando si operi un'anamnesi rigorosa; e la *Commedia*, di cui qui interessa riferire (altri affioramenti, come si è suggerito, compaiono nel *Convivio*), dice di alcuni cenni, diretti ovvero riflessi, al sapere della medicina: pochi e nondimeno rilevanti, semioticamente importanti. Del resto nella poetica dantesca, come nell'estetica medievale, un'opera della ricchezza e della complessità della *Commedia*, che è una combinazione di generi e si può leggere quale uno straordinario prototipo di romanzo, indirizza le sue finalità ad un obiettivo morale di persuasione del lettore e per essa pretende, accorpando temi e motivi, che il potere di coinvolgimento della scrittura letteraria si sostenga sopra la ricchezza della cultura e la varietà delle informazioni destinate a chi accosta, il più delle volte per ascolto da reading, il poema. La *Commedia*, anche in ragione di questo suo impegno programmatico, si propone come un'opera totale e come una speciale enciclopedia del sapere: vi stanno a dimora, così, numerosi elementi di matematica, di astronomia, di geografia, di filosofia, di teologia e di altre scienze. Vi stanno a dimora, allo stesso titolo, conoscenze di medicina: che valgono come pillole di cultura al servizio del lettore, che valgono come riferimento della narrazione alla concretezza dell'esperienza comune, che valgono come composti efficaci e additivi dell'espressione poetica e della sua resa semantica.

Lungo queste vie d'accesso veniamo dunque ai luoghi di interesse medico della *Commedia*.

Dante, va subito detto, non fa mancare il suo omaggio ai padri fondatori della medicina. Nel limbo, è noto, trovano posto, secondo la dottrina della fede di allora (per tanti secoli rimasta invariata quanto ai delitti e alle pene), anche coloro che, vissuti prima

dell'avvento di Cristo, non poterono essere battezzati e redenti dal peccato originale, e ciò nonostante nulla sia addebitabile al loro volere e molto viceversa abbiano ben meritato nella loro esistenza. Dante, che non sembra farsene pienamente persuaso ed è prossimo a ritenerla un'ingiustizia (del resto la venerazione per Virgilio rappresenta in materia un indizio probante), ammette che Cristo, come con Adamo e con i profeti, possa scendere nell'inferno e portare in cielo queste anime nobili, autorizzando per esse un apposito lasciapassare verso il paradiso; concede loro, nelle more, di abitare un'oasi nel limbo stesso, una location concepita alla maniera dei virgiliani campi elisi, nella quale è data libera possibilità di incontro, di confronto, di *otium* condiviso che conforta il piacere della conoscenza. Del castello degli spiriti magni, nelle cui adiacenze si sono avvicinati a Dante i compagni di Virgilio nella più alta poesia epica, sono nominati quanti vi eleggono domicilio. Tra di essi, giusto agli sgoccioli del canto IV dell'*Inferno*, vi sono, con Avicenna, Ippocrate e Galeno: il catalogo, usuale nella forma contemporanea del sirventese, fa conto in chiusura del loro contributo alla scienza e alla cultura, alla storia dell'umanità, un contributo da pantheon degli uomini illustri, che nella sua integrità documenta non poco del bagaglio di formazione dantesco di provenienza dall'antichità classica: «... e vidi Orfeo / Tulio e Lino e Seneca morale; / Euclide geomètra e Tolomeo, / Ippocrate, Avicenna e Galieno, / Averois che 'l gran comento feo» (vv. 141-4).

Ad Ippocrate, per giunta, Dante riserva più avanti un elogio, che sottolinea quanto egli ha fatto nella vita terrena per il bene comune: «L'un si mostrava alcun de' famigliari / di quel sommo Ippocrate che natura /alli animali fe' ch'ella ha più cari» (*Purg.*, XXIX, vv. 136-8). È particolare di forte rilievo che la scienza ippocratica, la quale ha saputo "raccomandare" alla natura una maggior attenzione e una più generosa benevolenza per l'uomo, funga qui da professionale nota caratteristica

dell'evangelista Luca e sia qualche verso prima introdotta da una rappresentazione allegorica, un vero e proprio carro allegorico animato dalle virtù teologali.

Ippocrate, appunto; nella *Commedia*, e ancor prima nel *Convivio* e nella stessa *Vita Nova*, il lemma "salute" è adoperato prevalentemente nell'accezione di "salvezza". L'autentico benessere consiste, giusta la teologia, nella totale rispondenza all'amore di Dio, che ci salva. Così: «Poi che le sponzalzie fuor compiute / al sacro fonte intra lui e la fede / u' si dotar di mutua salute» (*Par.*, XII, vv. 61-3; il protagonista è san Domenico, che ha corroborato e salvato la fede, avendone ricevuto salvezza); e così nella preghiera alla Vergine di san Bernardo, che rammenta come l'ultimo e più perfetto compimento della salvezza si ottenga dalla visione di Dio e con Dio coincida: «Or questi, che da l'infima lacuna / de l'universo infin qui ha vedute / le vite spiritali ad una ad una, / supplica a te, per grazia, di virtute / tanto che possa con li occhi levarsi / più in alto verso l'ultima salute» (*Par.*, XXXIII, vv. 22-7). Epperò, che vi sia una correlazione proporzionale, una sorta di *cordiale entente*, tra la salute del corpo, quale disposizione armonica delle sue parti e dei suoi costituenti, e la salvezza o la beatitudine delle anime è indicato dai versi che seguono: «Li cerchi corporai sono ampi e arti / secondo il più e il meno de la virtude / che si distende per tutte lor parti. // Maggior bontà vuol far maggior salute; / maggior salute maggior corpo cape, / s'elli ha le parti ugualmente compiute» (*Par.*, XXVIII, vv. 64-9). È realizzata una voltura delle idee ippocratiche in un significativo allaccio di corrispondenze: tra corpo fisico-materiale e corpo celeste, tra salutare armonia delle componenti dell'organismo animale e capienza della salvezza o vicinanza a Dio (o approssimazione del cerchio dei beati all'Ente creatore): Ippocrate coopera a suffragare Dante e la sua concezione teologico-filosofica con il concetto di armonica coesistenza degli elementi e dei flussi umorali, che è la base della sua medicina che potrebbe dirsi olistica

ed è il presupposto della condizione ottimale degli organismi. Così nella *Commedia* – e questo appena citato è l'unico momento in cui il processo è esplicitato – giungono a sintesi in uno scambio metonimico i due significati, storico-materiale e metafisico-ideale, del termine "salute". Ippocrate, con i suoi principi e le sue regole, concorre a farsene garante.

Restando nel campo delle relazioni facenti leva sulla metonimia (che qui ha gran valore), è rimarchevole che l'astratto di una parola, che risiede nell'insieme semantico dei "rimedi" o dei "cambi positivi di stato", sia reso con atto surrogatorio attraverso il concreto, il particolare dell'oggetto-segno "impiastro": «Così mi fece sbigottir lo mastro / quand'io li vidi sì turbar la fronte, / e così tosto al mal giunse lo 'mpiaistro; // che, come noi venimmo al guasto ponte, / lo duca a me si volse con quel piglio / dolce ch'io vidi prima a piè del ponte» (*Inf.*, XXIV, vv. 16-21). Il preparato medicamentoso agglutinato, largamente in uso nell'età medievale, trova impiego letterario nella bolgia infernale dei ladri, per dire del repentino rasserenarsi di Virgilio e, appartenendo all'esperienza quotidiana del lettore, per interessarlo a quanto è narrato e portarlo dentro la manovra, pensata dal poeta latino e poi perfettamente riuscita dando di piglio al pellegrino come farebbe padre con figlio, di superare la balza, la "ruina" frappositasi lungo il cammino in Malebolge (il fine delle sequenze metonimiche, come delle tante straordinarie similitudini, è proprio quello, per lo più, di associare l'invisibile al visibile, l'universale al particolare, l'insolito al consueto di cui è più facile avere avvertenza come nucleo potenziale di articolazione narrativa). Nel medesimo campo di operazioni, prodromo di atmosfere di racconto, un compito espansivo assume la pronuncia, nel I dell'*Inferno*, di una metafora che trova applicazione nei repertori di medicina del tempo di Dante: «Allor fu la paura un poco queta, / che nel lago del cor m'era durata / la notte ch'ì' passai con tanta

pieta» (vv. 19-21). Se, come in quei repertori è scritto, e come rammenta lo stesso Boccaccio, con questa inesatta e fantasiosa definizione si intendeva una cavità intorno al muscolo cardiaco, nella quale, in circostanze di stress fisico ed emotivo, si riteneva confluisse il sangue cosicché la circolazione ristagnava e si determinavano squilibri o temporanei deficit funzionali, non mi sembra possano esserci dubbi che una siffatta espressione metaforica, sul cominciare della *Commedia*, abbia una notevole carica suggestiva (per altro rinforzata dalla rima "queta"- "pieta" e dalla misurazione della durata temporale, che si dilata per l'ambientazione della scena nella notte dell'anima). E che sia tale, pertanto, da colpire il lettore, sia perché richiama il valore simbolico tra fisico e metafisico del sangue e della sua variata fenomenologia (fiumi di sangue scorreranno poi nella rete idrografica tra cerchi e gironi; e il sangue sarà candidato a dominante nella prima cantica), sia perché inquadra in primo piano e correda il sentimento della paura, che ora monta ora s'attenua, e che nella sua umanità invita il lettore all'empatia e alla partecipazione – con completa sospensione dell'incredulità – alla strabiliante vicenda del pellegrino dell'oltretomba, sia perché si candida a premessa di ulteriori catalisi o tinteggiature d'atmosfera nel prosieguo dell'intreccio. I mancamenti di Dante, cammin facendo, non sono affatto imputabili, come invece voleva Lombroso, alla riemersione inarrestabile di episodi realmente vissuti dall'autore, che si conquistano la vetrina dei versi del poema; sono segni, al contrario, di una forte esposizione, fortemente esemplare e provvista di marcate finalità persuasive, alle sollecitazioni parossistiche che squassano gli spazi infernali e corrodono la capacità di resistenza di un uomo che si immagina li pratici da vivo (e infatti – *Inf.*, III, vv.133-6 – «La terra lagrimosa diede vento, / che balenò una luce vermiglia / la qual mi vinse ciascun sentimento; / e caddi come l'uom cui sonno piglia»); e sono accenti posti su di una umana

e partecipe considerazione della forza trascinate dell'amore, alle cui piene e alle cui pene Dante personaggio, in un concentrarsi di emozioni che riempiono il suo "lago del cor" e che gli causano uno svenimento, sa di poter essere esposto: «Mentre che l'uno spirto questo disse, / l'altro piangèa, sì che di pietade / io venni men così com'io morisse. // E caddi come corpo morto cade».

È palese che la medicina trova nell'*Inferno* motivi e funzioni più numerosi e stringenti per essere evocata. A parte l'episodio paradisiaco del concerto armonico sulla nota polisensa della salute, che sopra abbiamo ricordato, a parte una circostanza del *Paradiso* che sarà più in avanti oggetto di una breve annotazione, e a parte il lavaggio degli occhi, che ha addentellati con episodi celebri delle sacre scritture e che pure è una pratica di salvaguardia dell'organo della vista di base alle misure di prima igiene della medicina popolare, lavaggio dalla gromma e dagli agenti patogeni dell'inferno con cui Dante è messo in condizione di salire sulle balze del monte del purgatorio, non vi sono nelle ultime due cantiche della *Commedia* richiami circoscritti e definiti alla medicina. Che sono viceversa non rari e nient'affatto generici nel primo regno dell'oltretomba; e non è davvero difficile spiegarne le ragioni.

Intanto *l'Inferno* con i suoi spazi abitati dalla sofferenza, tra afflizioni e torture e urla laceranti, tra paludi maleodoranti, piogge di fuoco ed eterne ere glaciali, è per le sue stesse caratteristiche orogenetiche, geologiche ed ambientali, il più consono al prodursi e al manifestarsi di sindromi morbose croniche, incurabili. E poi *l'Inferno* è un mondo di corpi – corpi confissi, corpi sferzati, corpi scontrati, corpi depauperati – corpi in guisa di fardelli pesanti e inobliliabili che restano quale singolare e anomalo attributo della stessa immaterialità delle anime. Un modo di mettere a nudo i corpi, di esporli alle loro debolezze, è giusto la malattia, che l'esercizio della medicina può

diagnosticare e precisamente indicare nella sua sconvolgente evidenza, usando a supporto i referti della anatomia patologica: l'osservazione clinica e quella ottenibile da una resezione chirurgica e quindi la diagnostica sono i metodi alla bisogna impiegati.

Infine la malattia, giusta la cultura medievale con le sue accentuate connotazioni religiose, può essere persuasivamente associata (senza che ciò implichi di necessità un rapporto di causa ed effetto) ad un castigo di Dio, prestandosi al contrappasso; e può accentuare la sensazione fisica e psicologica del buio (fra sinistri rossi guizzi di luce, in chiaroscuri spinti fino al fortissimo), il buio di una spaventevole, gridata condizione disumana; e, valendo da *memento* per il lettore, si rende volano di quel realismo espressionistico che è tanto della straordinaria bellezza e della inarrivabile intensità dell'*Inferno*. Quanto all'espressionismo, mi piace ricordare che, in letteratura come in arte e come ancora nel cinema, le condizioni parossistiche, gli eretismi psicologici, gli stati di malattia vi depositano non poche tracce, tanto da diventare chiavi di lettura, anche storiche ed ideologiche, del movimento nella sua totalità e pure nelle tante ramificazioni che da esso partono.

Per tornare panoramicamente ai luoghi infernali, a conforto della ipotesi appena formulata, e per suggerire in generale la pertinenza dell'habitat – tra orografia e urbanistica e geografia antropica – ad una realtà di malattia diffusa a rischio di propagazioni pandemiche, conviene citare, che ha valenza complessivamente definitoria, il passo che rammenta la zona di Malebolge abitata dai falsari: «Quando noi fummo sor l'ultima chiostra / di Malebolge, sì che i suoi conversi / potean parere a la veduta nostra // lamenti saettaron me diversi, / che di pietà ferrati avean li strali; / ond'io li orecchi con le man copersi. // Qual dolor fora, se de li spedali / di Valdichiana tra 'l luglio e 'l

settembre / e di Maremma e di Sardigna i mali // fossero in una fossa tutti 'nsemble, / tal era quivi, e tal puzzo n'usciva / qual suol venir da le marcite membra» (*Inf.*, XXIX, vv. 40-51). Come colui che ha percezione esatta della condizione disastrosa di taluni presidi ospedalieri di degenza e di cura del suo tempo, e sa delle patologie prevalenti nei pazienti che vi sono ricoverati, e insomma con la consapevolezza dell'infettivologo e dello specialista di igiene e di medicina pubblica, Dante impianta l'ennesima efficace similitudine: Malebolge, la quintessenza dell'inferno dantesco, il suo cuore, è accostata in una comparazione di maggioranza a un cronicario degli inguaribili, un lazzaretto o luogo concentrazionario all'aperto, per di più nelle zone malariche durante la stagione estiva, quella della recrudescenza e delle acuzie, dove il dolore e la rovina dei corpi crescono a dismisura e si manifestano nel disordine e nei guasti dei sensi che muovono ad espressione, dei sensi che sollecitano comunicandosi alla collettività: ecco i lamenti che rompono i timpani, ecco il puzzo di marcio che s'effonde mentre la vista inquadra i "conversi" (feroce ironia del poeta) che hanno dannazione in quella infernale "chiostra" (altra feroce ironia). La prima cantica, quanto alla sua scenografia in campo totale, è una sola "fossa" ove tutti i mali si raccolgono, l'analogo di un concentrato di ospedali di ricovero e di cura, ma senza protocolli terapeutici idonei e con posti-letto insufficienti, che non arginano più le malattie, le quali dilagano finché tutto è una malattia, un corpo malato che estenua i sensi: l'abilità finissima del poeta consiste nel figurare la realtà ultraterrena attraverso la lente della terrestrità ovvero della storia materiale che apparteneva al lettore, anche a quello che non disponeva di strumenti sofisticati di comprensione e di conoscenza, perciò estraneo alla classe dei colti. Di cronicari e di malattie aggressive, debilitanti e deturpanti, da fare paura, infatti, non c'era lettore

comune che non avesse avuto esperienza o che non avesse saputo dalle esperienze altrui.

È di tutta evidenza che, trattandosi di inferno con le sue pene eterne, nessuna guarigione è possibile dalle malattie inventariate e nessuna terapia è prevista. E altrettanto chiaro è che sono malattie croniche, ineluttabilmente gravi e invalidanti, che non possono avere prognosi di morte – un esito di liberazione al dunque – e che neppure conoscono fasi silenti o di attenuazione dei sintomi. E poi le loro manifestazioni devono essere tutt'affatto visibili (con strascichi disagevoli per l'udito e l'olfatto), in modo che Dante pellegrino dell'oltretomba abbia facoltà di rendersene conto d'immediato e il lettore ne rimanga a sua volta suggestionato. Le malattie nell'*Inferno*, che è il regno doloroso dei corpi sofferenti, è d'obbligo che erompano in segni di superficie, meglio se ributtanti, tali che colpiscano il senso della vista, gli occhi della mente. Dunque producono complicanze – questa la sintomatologia attestata preminentemente – di pesante deformazione delle sembianze o hanno un impatto mostruoso sulla pelle con aberranti conseguenze dermatologiche. La sequela dei corpi piegati e piagati è ininterrotta; il massimo dello stravolgimento della figura antropomorfa consiste nel corpo mutilo, nel corpo straziato, nel corpo eviscerato.

La dissezione da tavolo anatomico, l'osservazione clinica e la diagnosi ottenutane (una diagnosi che non ammette dubbi) distinguono dunque, lo ribadiamo, le pratiche mediche in esercizio nella prima cantica. Dove si conferma quanto la strategia della visibilità, tanto più se rafforzata sinesteticamente da segnali uditivi e olfattivi, risulti determinante nella costruzione poemica: visibilità (e/o teatralità) per la quale il contributo di nozioni e di immagini della scienza medica, così come essa si definisce all'epoca di Dante, è da ritenersi fondamentale.

Ma è tempo di passare alla casistica, in una offerta che consideriamo, per quanto incompleta, comunque largamente rappresentativa.

Cominciamo dalla rogna, data per metafora, in un contesto da proverbio e da sentenza popolare, del guasto morale diffuso nella società. La sua testimonianza d'accusa è tanto più forte, dacché la pronuncia *una tantum* avviene nel *Paradiso*, dacché le dà voce autorevole Cacciaguida (chiamato a dialogo per tre canti consecutivi, così forte è il carisma e fulgido l'esempio del trisavolo di Dante), dacché come forma nominale di linguaggio basso schiude una acuta dissonanza con lo stile alto della terza cantica, dacché le si aggrega un impegno etico di denuncia anche ruvida e di avversione al potere, impegno che si propone come segno caratteristico della *Commedia*: «La luce in che rideva il mio tesoro / ch'io trovai lì, si fé prima corusca, / quale a raggio di sole specchio d'oro; // indi rispuose: "Coscienza fusca o de la propria o de l'altrui vergogna / pur sentirà la tua parola brusca. // Ma nondimen, rimossa ogni menzogna, / tutta tua vision fa manifesta; / e lascia pur grattar dov'è la rogna. // Ché se la voce tua sarà molesta / nel primo gusto, vital nodrimento / lascerà poi, quando sarà digesta. // Questo tuo grido farà come vento, / che le più alte cime più percuote; / e ciò non fa d'onor poco argomento» (*Par.*, XVII, 121-35).

Anche la tigna trova spazio in una espressione vulgata d'uso plebeo, che riferisce genericamente dell'infezione micotica secondo gli usi del parlato. Siamo nell'*Inferno* (e dai suoi canti trarremo d'ora in avanti tutte le occorrenze), dove i diavoli si muovono come un esercito, che il dannato, Ciampolo, teme possa artigliarlo, e rovinosamente graffiarlo, sicché mette fine precipitosamente al suo racconto: «Omè, vedete l'altro che digrigna; / i' direi anche, ma i' temo ch'ello / non s'apparecchi a grattarmi la tigna» (*Inf.*, XXII, 91-3).

Una descrizione tra le più repellenti segue alla presentazione, che sopra abbiamo richiamato, della fossa che assembla tutte le patologie dei lazzaretti di terre di malaria. Dopo che si è data l'immagine di corpi riversi a nugoli, ammassati, impossibilitati a riprendere una posizione eretta («Qual sovra 'l ventre e qual sovra le spalle / l'un de l'altro giacea, e qual carpone / si trasmutava per lo triste calle. // Passo passo andavam senza sermone, / guardando e ascoltando li ammalati, / che non potean levar loro persone», vv. 67-72) e prima che la causa agente sia rinvenuta nella lebbra («Onde l'altro lebbroso, che m'intese», v. 124), il parossistico tentativo di liberarsi dalle croste delle piaghe cicatrizzate induce uno sfregarsi, che è uno strigliarsi, l'uno all'altro accosto, la pelle butterata da una dermatosi secondaria da scabbia che scatena incontenibili pruriti. Puniti così, per contrappasso, sono i falsari: «lo vidi due sedere a sé poggiati, / com'a scaldar si poggia tegghia a tegghia / dal capo al piè di schianze macolati; // e non vidi già mai menare stregghia / a ragazzo aspettato dal signorso, / né a colui che mal volentieri vegghia, // come ciascun menava spesso il morso / de l'unghie sopra sé per la gran rabbia / del pizzicor, che non ha più soccorso; // e si traevan giù l'unghie la scabbia, / come coltel di scardova le scaglie / o d'altro pesce che più larghe l'abbia» (*Inf.*, XXIX, vv. 73-84). Per densità sonoramente aspre, per temi e per serialità di gesti laceranti di effrazione, è questa una delle pagine più violentemente espressionistiche del poema.

Al fine di dare avviso del rettilario carico di insidie, catalogato da Dante nel XXIV canto sulla falsariga di quel bestiario da meraviglioso esotico che aveva dato fama a Lucano in età medievale, è scelta la metonimia della pestilenza, ma la lebbra, che totalizza più occorrenze, torna alla ribalta come figurante metaforica accrescitiva di una patologia morale, della febbre di dominio alimentata dalla superbia, in una similitudine composta da Guido di Montefeltro nel XXVII, che rilancia la leggenda costantiniana con il

miracolo ottenuto dal battesimo dell'imperatore: «Ma come Costantin chiese Silvestro / d'entro Siratti a guerir de la lebbre, / così mi chiese questi per maestro // a guerir de la sua superba febbre» (vv. 94-9).

La febbre è "lettera" evocata nel secondo termine di paragone – non è metafora – nel canto di Gerione; e occorre a misurare la paura del pellegrino dell'aldilà, che s'accinge a cavalcare il mostro volante, pur riparato dai suoi velenosi colpi di coda grazie all'interposizione di Virgilio. E sembra di nuovo potersi dire che, pieno il lago del cor, Dante sbianca, squassato dai brividi: «Qual è colui che sì presso ha 'l riprezzo / de la quartana, c'ha già l'unghie smorte, / e triema tutto pur guardando 'l rezzo, // tal divenn'io a le parole porte» (*Inf.*, XVII, vv. 84-8).

La, quartana, varietà clinica della malaria, è febbre periodica; ha punte di temperatura ancora più alte la mala febbre, repertata nelle distinzioni degli stati febbrili che si debbono a Galeno e che si trovano riportate dagli enciclopedisti medievali. Allora il guasto degli organi, per effetto di eccesso di calore, è accompagnato da un lezzo forte e sgradevole, come quello della moglie di Putifarre e di Sinone subornatore dei Troiani nella circostanza del cavallo del tradimento, portato dentro le mura: «L'una è la falsa ch'accusò Giuseppo; / l'altr'è 'l falso Sinon greco di Troia; / per febbre aguta gittan tanto leppo» (*Inf.*, XXX, vv. 97-9).

La banda dei falsari è aggredita da altre patologie: dapprima dalla idrofobia che fa rabbiosi i dannati («E l'Aretin che rimase tremando, mi disse: "Quel folletto è Gianni Schicchi, / e va rabbioso altrui così conciano», ivi, vv. 31-3; poco prima di Ecuba, sulla scorta del racconto tra Omero e Virgilio, si sono mostrati gli attacchi subitanei di follia) e poi dalla idropisia. Gli effetti della ritenzione dei liquidi, con il rigonfiamento del corpo, muovono una similitudine grottesca (e surreale) con la forma bombata del liuto e alimentano il comico-realistico che caratterizza l'ultima parte del canto, quando

Sinone colpisce con un pugno la "epa croia" di mastro Adamo, come una mazza colpisce un tamburo, e quando si anima una tenzone sullo schema delle dispute filosofiche, ma comicamente stracarica di ingiurie e di invettive: «lo vidi un, fatto a guisa di lèuto, / pur ch'elli avesse avuta l'anguinaia / tronca da l'altro che l'uomo ha forcuto. // La grave idropesi, che sì dispaia / le membra con l'omor che mal converte, / che 'l viso non risponde a la ventraia, // faceva lui tener le labbra aperte / come l'etico fa, che per la sete / l'un verso 'l mento e l'altro in su rinverte» (ivi, vv. 49-57; e qui, come si è visto, Dante fa cenno, con Ippocrate, ad uno squilibrio degli umori quale causa dell'affezione morbosa e convoca infine sulla pagina un'altra malattia, la tisi, che toglie il fiato e fa ardere di sete).

Quello di mastro Adamo è un corpo disarmonico, sgraziato, sformato; non altrimenti appare la sagoma degli indovini che hanno preteso, millantando e illudendo la gente, di vedere lontano in avanti precorrendo i tempi e che, dopo la morte, per contrappasso, hanno il capo forzatamente volto all'indietro in una eterna, inamovibile, innaturale posa. È propizio, per fermarne l'immagine, il riferimento agli esiti di una paralisi: «Come 'l viso mi scese in loro più basso, / mirabilmente apparve esser travolto / ciascun tra 'l mento e 'l principio del casso, // ché da le reni era tornato 'l volto, / e in dietro venir li convenia, / perché veder dinanzi era lor tolto. // Forse per forza già di parlasi / si travolse così alcun del tutto; / ma io nol vidi, né credo che sia» (*Inf.*, XX, vv. 10-8).

La rigidità, stavolta da congelamento dei liquidi organici, blocca l'organo della vista; il freddo provoca una perdita di omeostasi del film lacrimale: «che le lagrime prime fanno groppo / e sì come visiera di cristallo, / riempiono sotto 'l ciglio tutto il coppo» (*Inf.*, XXXIII, vv. 97-9). Nel canto successivo, l'ultimo della prima cantica, la ghiaccia di Cocito, solidificata dal vento gelido che è

mosso dalle ali di Lucifero, fissa i dannati in figure eternamente immobili, disossate, piegate, capovolte, come sotto formalina: «Già era, e con paura il metto in metro, / là dove l'ombre tutte eran coperte, / e trasparien come festuca in vetro. // Altre sono a giacere; altre stanno erte, / quella col capo e quella con le piante; / altra, com'arco, il volto a' piè rinverte» (*Inf.*, XXXIV, vv. 10-5). Li si direbbe aborti conservati in una sala-museo di anatomia; mentre da tavolo di dissezione anatomica esercitata su vivi sono i corpi smembrati, aperti, manomessi, con le viscere in mostra repellente di cui si dà di seguito esposizione senza bisogno di particolari note di commento, tanto testimoniano, lungo tutto il XXVIII, il canto dei seminatori di discordie, della dominanza nell'*Inferno* del corpo scempiato, violato.

Lo spettacolo, in una sovrabbondanza di sangue che copre e tinge molto del paesaggio e dei corpi infernali, è orroroso («Chi poria mai pur con parole sciolte / dicer del sangue e de le piaghe a pieno / ch'i' ora vidi, per narrar più volte?», vv.1-3); particolare dopo particolare, lo spettacolo si fa più atroce: «Già veggia, per mezzul perdere o lulla, / com'io vidi un, così non si pertugia, / rotto dal mento infin dove si trulla. // Tra le gambe pendevan le minugia; / la corata pareva e 'l tristo sacco / che merda fa di quel che si trangugia» (vv. 22-27); «fesso nel volto dal mento al ciuffetto» (v. 32), «Un altro che forata aveva la gola / e tronco 'l naso infin sotto le ciglia, / e non avea mai ch'una orecchia sola, // ristato a riguardar per meraviglia / con li altri, innanzi a li altri aprì la canna, / ch'era di fuor d'ogni parte vermiglia» (vv. 64-9), «Oh quanto mi pareva sbigottito / con la lingua tagliata ne la strozza / Curïo, ch'a dir fu così ardito! // E un che avea l'una e

l'altra man mozza, / levando il moncherin per l'aura fosca, / sì che 'l sangue facea la faccia sozza // gridò...» (vv. 100-6). E nello spreco di sangue è da *pulp*, da *morgue* ma per morti viventi, l'ultima granguignolesca figura del canto, quella del decollato, e dunque di un corpo scisso, di un corpo in due, con la testa tenuta per i capelli e portata a mo' di una lanterna penzolante: «lo vidi certo, e ancor par ch'io 'l veggia, / un busto senza capo andar sì come / andavan li altri de la trista greggia; // e 'l capo tronco tenea per le chiome, / pesol con mano a guisa di lanterna: / e quel mirava noi e dicea: "Oh me!" // Di sé facea a sé stesso lucerna, / ed eran due in uno e uno in due, / com'esser può, quei sa che sì governa» (vv. 118-26).

E non cito, infine, gli strabilianti canti delle metamorfosi, nei quali a ritmo serrato e a ciclo continuo si operano tagli e ricuciture e tagli ancora, da chirurgia addominale e toracica ma non ricostruttiva, e tanto meno estetica, in funzione della disarticolazione dell'unità del corpo e della dissoluzione della sua armonia. Quella armonia che con Ippocrate e la sua fisica medica è, invece, lo spartito della salute, quella armonia di respiro metafisico, l'armonia delle sfere e del creato, che con Tommaso aristotelico è il luogo della salvezza.

Prof. Marcello Carlino, già Docente di Letteratura Italiana Contemporanea, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
marcello.carlino.49@gmail.com

Seduta Commemorativa

17 novembre 2020

Commemorazione del Prof. Angelo Acconcia

T. Acconcia

Gentilissimo Presidente,
innanzitutto mi preme rivolgere a Lei e all'Accademia tutta un caloroso ringraziamento anche a nome della mia famiglia per aver organizzato questa giornata commemorativa del nostro illustre parente, Prof. Angelo Acconcia, a poco più di un anno dalla sua scomparsa.

È vivo in noi il ricordo del Professore non solo come chiarissimo studioso e appassionato chirurgo, ma – come potrete immaginare – affettuoso fratello, marito, zio, prozio, sempre vicino alla sua famiglia; ed è per questo credo sia importante – oltre che doveroso - ricordarne le origini.

Angelo Acconcia nasce nel 1927 a Marcianise, piccolo paese in provincia di Caserta, al quale era molto legato e dove aveva frequentato nel periodo universitario un convento di francescani e coltivato legami affettivi e amicizie che lo hanno accompagnato nel tempo.

Dopo aver conseguito la maturità classica presso il Liceo-Ginnasio Pietro Giannone di Caserta, si iscrive l'anno 1944 alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Federico II di Napoli, dove consegue la laurea l'anno 1950 (con il massimo dei voti).

Nel 1953 consegue la specializzazione in Urologia presso l'Università di Cagliari e nel 1957 la specializzazione in Chirurgia Generale presso l'università di Genova.

Negli anni dal 1954 al 1970 è stato insegnante della Scuola di Specializzazione in Urologia dell'Università di Siena e tra il 1958 e il 1963 ha conseguito la libera docenza in

Anatomia Chirurgica, Clinica Chirurgica, Patologia Chirurgica e Urologia.

Durante quegli anni, segue i corsi tenuti dal prof. Raffaele Paolucci di Valmaggione e, in particolare, diviene allievo del prof. Egidio Tosatti, che seguirà a Siena allorché questi conseguirà (presso l'Università della città) la cattedra di Chirurgia Generale e di Urologia.

Successivamente, vincitore di concorso, nel 1963 diviene Primario del reparto di Chirurgia Generale ed Urologia dell'Ospedale di Foiano della Chiana (Arezzo); nel 1965, assistente ordinario, sempre per concorso, della Clinica Chirurgica dell'Università di Siena (prof. L. Gallone), con incarico di aiuto fino al 1969.

Nello stesso anno 1969, viene nominato Primario della divisione di Urologia-dialisi dell'Ospedale "S. Maria della Scala" di Siena, dove rimane fino al 1989, anno in cui viene nominato Primario di ruolo dell'Ospedale "Cristo Re" di Roma (fino al 1994, anno del pensionamento).

Dal 1994 è consulente urologo presso diverse strutture sanitarie romane (per tutte European Hospital, Aurelia Hospital, clinica Città di Roma).

È socio della SIU (Società Italiana di Urologia) della Società Italiana di Urodinamica, della Società Italiana di Chirurgia Generale, dell'Accademia dei Fisiocritici di Siena, dell'Accademia Lancisiana di Roma, della AUA (Società Nordamericana di Urologia), della Società Nordamericana di Endourologia, nonché della prestigiosissima Società Panamericana di Urologia (AAGUS – American Association of Genitourinary Surgeons), associazione della quale fanno

parte i migliori urologi del mondo (ammessi solo tre italiani).

L'attività scientifica è attestata da oltre 180 pubblicazioni stampate (tra le più prestigiose, il capitolo di Patologia Chirurgica Urologica nel trattato di "Patologia Chirurgica" di L. Gallone (editrice Ambrosiana – Milano).

L'attività chirurgica è attestata da oltre 13.000 interventi urologici.

Il Prof. Acconcia fu il primo in assoluto in Italia a sostituire completamente *in situ* la vescica urinaria con anse intestinali, tecnica appresa come allievo per oltre un anno del Prof. R. Couvelaire, Urologo dell'Università di Parigi, riconosciuto iniziatore di questa chirurgia nel 1950.

Già negli anni 50, da giovane chirurgo, pensò di ricostruire la vescica urinaria nella sua sede naturale, impiegando parti dell'intestino; la "sua" neovescica intestinale ortotopica rivoluzionò la Chirurgia Urologica dell'epoca eliminando tanti fastidi.

Ma come era arrivato alla "neovescica"? Aveva cominciato ad interessarsi al problema nella Parigi del dopoguerra, dove Couvelaire (un genio dell'Urologia moderna) applicava all'uomo quello che altri (Tizzoni e Poggi, della Scuola di Bologna) avevano dimostrato essere possibile sul cane fin dalla fine del 1800.

Esportò allora quel sistema a Siena, dove operò quattro casi dimostrativi e dove cominciò la strada del perfezionamento: risultato, la diffusione della neovescica fu rapida e al Congresso di Urologia di Milano del 1986 vennero presentati ben 120 casi risolti.

Tale tecnica assolutamente personalizzata finì sulle pagine di "Patologia Chirurgica", il testo di Gallone sul quale hanno studiato intere generazioni di Chirurghi e del quale ebbe l'onore in seguito di curare l'aggiornamento di alcuni capitoli nell'ultima edizione.

Dunque, il Prof. Acconcia a buon diritto può essere ricordato nel tempo come il pioniere della Chirurgia Ricostruttiva, nonché punto di riferimento per molti allievi e studiosi nel corso della carriera e maestro indiscusso dell'urologia italiana per molti anni.

È uno dei pochi italiani presenti sul prestigioso "Who's who in the world" (l'enciclopedia dei viventi celebri).

Tra gli altri contributi pionieristici nell'Urologia, merita un novero la sua presentazione al Congresso del 1987 sulle "Controversie in Urologia", di ben dieci casi di prostatectomia radicale retro pubica dove risultava evidente il risparmio della continenza urinaria e dei nervi preposti alla funzione erettile (come proposto da Patrick Walsh a Baltimora).

Oggi tutti applicano quel sistema!

Fu poi anche tra i primi a sostenere la "chirurgia su banco" del rene distaccato dal corpo e da reinserire in loco, con la tecnica dell'autotrapianto (la Rivista di Urologia commentò, nel 1980, un suo lavoro in proposito).

Poi, dopo lunghi studi, portò in Italia anche la "linfaticografia degli arti"; un metodo ormai abbandonato, ma che favorì tante diagnosi di neoplasie dell'apparato urinario e genitale maschile.

Uomo che ha dedicato sicuramente la vita allo studio e alla professione di Chirurgo, pur tuttavia è stato appassionato cultore delle arti e della letteratura, e chiunque lo ha conosciuto ne ha apprezzato la lucidità e la memoria; doti non comuni che 'tradivano' una preparazione seria e meticolosa fin dall'inizio dei suoi studi e un innato desiderio della continua 'ricerca'.

Mi piace ancora ricordare – tra le sue passioni – l'amore e la riconoscenza per i luoghi che l'hanno visto protagonista: sicuramente la città di Siena cui era affezionato e nella quale ha vissuto

professionalmente per oltre trent'anni, ma sopra tutti la sua splendida residenza nel Chianti senese (Gaiole in Chianti - Tiorcia) nella quale ha trascorso quegli anni di attività intensa ed altri ancora successivi, destinandola a piacevolissimo luogo di incontro con la sua famiglia numerosa e gli amici di una vita.

A titolo personale, mi preme ricordarne la figura “paterna” di uomo schietto, che non amava giri di parole, andava dritto all'obiettivo (come si conviene agli uomini di scienza), assai rigoroso con se stesso e quindi con gli altri, dotato di grande personalità e con un carattere determinato (diceva sempre che chi ha carattere ha sempre un ... brutto carattere!).

Credeva nel “servire” e l'essere utile agli altri, alle cose del Mondo – ricordava spesso - gli portava vera soddisfazione e tanta felicità.

Attività nell'Accademia Lancisiana

Nominato Accademico nel 2003 e Accademico Emerito nel 2018, vanno menzionati molti suoi contributi (comunicazioni, convegni, simposi), ma in particolare mi piace ricordare l'Incontro Fisiocritici-Lancisiani - “Rievocazione di una antica amicizia” - svolto a Siena nel 2004 presso l'Accademia dei Fisiocritici; incontro nel quale si adoperò per ricordare un'amicizia nata alla fine del '600 tra la prestigiosa Istituzione Romana voluta da Giovanni Maria Lancisi e l'altrettanto prestigiosa Accademia dei Fisiocritici di Siena.

Istituzioni dalle quali ebbe riconoscimento come accademico e delle quali era onorato di far parte.

Avv. Tommaso Acconcia, Roma

Per la corrispondenza:
studioacconcia@libero.it

Commemorazione del Prof. Pietro Cugini

C. Letizia

Siamo qui, questa sera, per ricordare Pietro Cugini, che ci ha lasciati improvvisamente il 6 aprile 2020, in un momento delicato come quello della pandemia da Coronavirus, che non ci ha consentito di unirci a lui per l'estremo saluto con l'affetto di chi ha vissuto insieme a lui gran parte delle sue vicissitudini accademiche e non solo. Saluto che gli rivolgiamo ora nel ricordare, seppure in modo sintetico, la sua figura di Clinico Medico. Figura davvero eccezionale per le sue caratteristiche di medico oculato, ma anche di ricercatore, di scienziato, e anche di filosofo, per le sue riflessioni di natura epistemologica ed etica. Verrebbe da dire che Pietro Cugini sia stato un medico d'altri tempi per la sua caratura intellettuale, che ci riporta, e lo diciamo senza enfasi, a nomi come Leonardo da Vinci, se non altro per quella *curiositas*, che gli era propria.

Il Professor Cugini nacque il 13 dicembre 1936 a Roma, dove per lo più è vissuto, dedicando tutta la vita alla docenza universitaria, alla ricerca, alla pratica clinica e all'editoria, nonché alla famiglia, con dedizione particolare ai figli. È stato anche un valido sportivo, in virtù del suo *habitus* atletico, che gli ha consentito di essere un velista appassionato e pervicace, tanto da partecipare negli anni Settanta e Ottanta a diverse regate a livello nazionale. Egli conseguì la laurea *cum laude* in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Roma *La Sapienza* nel 1962. Ottenne quindi il diploma di specializzazione *cum laude*, rispettivamente, in Cardiologia (1964), Gastroenterologia (1966), Ematologia (1967), Endocrinologia e Malattie Metaboliche (1969), nonché l'Idoneità Nazionale al ruolo di Primario Ospedaliero nel 1978. Va subito detto che il fiore all'occhiello è stato per lui la carriera universitaria, con i risvolti in ambito

accademico, sia per quel che concerne la ricerca sia per quel che riguarda la didattica, presso la *Facoltà di Medicina e Chirurgia* dell'Università degli Studi di Roma *La Sapienza*. Appartenne a una delle Scuole Mediche più gloriose della Medicina Italiana, che diede vita a quel ramo della Medicina Interna che è l'*Endocrinologia* e la *Medicina Costituzionale*, afferendo sin dal 1962 all'*Istituto di Patologia Medica*, diretta dal suo maestro, il Professor Domenico Scavo, sull'onda di Nicola Pende e di Cataldo Cassano. Successivamente, nel corso degli anni, l'*Istituto di Patologia Medica* sarebbe divenuto dal 1968 *Istituto di Clinica Medica II*, quindi dal 1999 in poi *Dipartimento di Scienze Cliniche*. E qui, dove egli mosse i primi passi sin dalla sua formazione, e dove sarebbe rimasto fino al termine della carriera assistenziale, Cugini ha avuto anche una intensa attività nei Reparti, negli Ambulatori e nei Laboratori. Per tornare alla dimensione accademica, ottenne all'unanimità, giovanissimo, la *Libera Docenza* in *Endocrinologia* nel 1972. Fu inoltre *Visiting Professor* negli USA ed in Giappone, nell'ambito di progetti internazionali di ricerca, rispettivamente con i *Chronobiology Laboratories* della *Minnesota University*, Minneapolis (1980, 1985) e con l'*Institute of Health Science* della *Kyushu University*, Fukuoka, (1988, 1990, 1996). Presso l'Università degli Studi di Roma *La Sapienza*, la sua Università, è stato Professore di Fisiopatologia Endocrina, di Semeiotica Medica, di Patologia Speciale Medica, di Metodologia Clinica ed infine Ordinario di Medicina Interna. Ha scritto parecchi libri inerenti alle materie che ebbe modo di insegnare sia nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia sia nelle Scuole di Specializzazione. In particolare ha insegnato Biochimica Endocrina, poi Fisiopatologia Endocrina e poi Cronoendocrinologia nella II

Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio e Rene ed Iperensione Arteriosa nella II Scuola di Specializzazione in Nefrologia. Fu inoltre chiamato come libero docente alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze per insegnare Cronobiologia Clinica.

Intensa anche la sua attività come *Editor*. È stato fondatore della rivista scientifica *Chronobiological Section*, ed è stato anche Direttore scientifico della rivista *La Clinica Terapeutica* (dal 2006).

Numerosissimi i Riconoscimenti, i Premi, le Onorificenze, che gli sono stati tributati nel corso della sua lunga attività professionale a cominciare dal periodo in cui era studente e neo-laureato. Qui vogliamo ricordare l'Onorificenza di *Accademico* dell'Accademia Lancisiana occorsa nell'anno 2009 e quella di *Accademico* dell'Accademia dei Fisiocritici nel 2011. In particolare ebbe il *Riconoscimento nosografico* (2007-2009), a cui teneva moltissimo, della "Initial Tensive Damage of Target Organ/Monitoring Prehypertension Syndrome" con l'eponimo di '*Cugini's Syndrome*' (1997- 2002).

La sua attività indefessa di ricercatore l'ha portato a fare numerose scoperte clinico-scientifiche che qui in parte vogliamo elencare: l'Ipogonadismo diencefalo-ipofisario da neurotoxoplasmosi (1973), la Syndrome of masculine ambiguous genitalia, congenital glomerulonephritis and high renin hypertension (1981), l'Aldosteronoma linfocitico (1985), la Variante ipokaliemica normotensiva della syndrome da spray nasale indotta dal 9-alpha-fluoroprednisolone (1985), la Syndrome bollosa cutaneo-cerebrale diabetica (1989), la Bartter's syndrome associated with indirect hyperbilirubinemia (1990), il Ritmo circasettano e circannuale della cefalea (1990), la Syndrome cefalea, ipertensione notturna (1992), lo Pseudoipoaldosteronismo da deficit di (Na+/K+)-ATPasi di membrana eritrocitaria

(1992), il Quanto di ipertensione (1994), gli Obesi "carboidrati-sensibili" e "carboidrati-non sensibili" (1997), la Preipertensione arteriosa (1998), la Retinopatia tensiva a "lesioni minime" e pre-ipertensione arteriosa (1998), il Rischio presuntivo di crisi ipertensive (2001), la Silent cardiac neurovegetative dysautonomia in type 2 diabetes (2001), l'Initial Tensive Damage of Target Organ/Monitoring Prehypertension Syndrome (1997-2002), la Sindrome del "minimum delirium cordis" da disautonomia diabetica silente (2007), il Ritmo circannuale della renina e dell'aldosterone (1982), il Ritmo circadiano della prorenina (1983), il Ritmo circadiano della (Na+/K+)-ATPasi della membrana eritrocitaria (1984), il Ritmo circannuale del 25- idrissicolecalciferolo (1984), il Ritmo circadiano dell'enzima di conversione angiotensinica (1990), la Dieta ipermediterranea nei longevi di Campodimele (1990-91), il Ritmo circadiano del Vasoactive Intestinal Peptide (1991), il Ritmo circadiano della pressione arteriosa nei neonati nel loro primo giorno di vita (1991), i Ridotti livelli medi di pressione arteriosa giornaliera in longevi e nella loro progenie, la Persistenza del ritmo circadiano della melatonina nei longevi (1991, 1997), i Metodi innovativi cronobiologici, il Metodo Clinospector (1991), il Metodo Cosint (1992), il Metodo di Correlazione Periodica (1992), il Metodo Cosicum (2000), il Metodo di Interpolazione Frattalica di serie temporali (2001).

Oltre ai numerosissimi articoli scientifici pubblicati su Riviste anche Internazionali, ha pubblicato diversi libri di Medicina e numerosi Capitoli in prestigiosi Trattati di Medicina.

Ha inoltre pubblicato diversi saggi che hanno spaziato dalla scienza medica alla filosofia, libri come *Perché la cronobiologia* (1981), *Basi filosofico-scientifiche della cronobiologia* (1986), *The nature of time: a misinterpreted entity* (1989), *Natura e valore etico del tempo in medicina* (1990), *Epistemological and philosophical bases of*

chronobiology (1991), *Il tempo in biologia e medicina* (1997), *Caos, salute e malattia* (1997), *La necessità del caos* (1998), *Da Cronos a Caos: ovvero dal determinismo del ritmo circadiano della pressione arteriosa all'indeterminismo delle crisi ipertensive* (1998), *Ordine e caos, linearità e non-linearità, periodicità e omeostasi* (1999), *Adduzione: Identificazione e descrizione di una nuova categoria epistemologica di ragionamento inferenziale della scienza meta-naturalista* (2010), *Saggio su scienza e linguaggio* (2011), *Saggio su scienza, cosmogenesi e religione* (2012).

Numerosi gli aneddoti su fatti che l'hanno visto protagonista e che ora ci vengono in mente e che potremmo raccontare. Ma, vista la brevità del tempo concessoci, ci soffermiamo soltanto su uno dei suoi vissuti, che gli stava molto a cuore e sul quale spesso ritornava raccontandolo con la medesima emozione soprattutto agli studenti e ai Colleghi più giovani. Era una fredda Vigilia di Natale e un paziente ricoverato in Clinica aveva avuto nei giorni precedenti la promessa che sarebbe stato dimesso in prossimità delle festività natalizie e che dunque si sarebbe potuto riunire con la famiglia per festeggiare il Natale secondo la tradizione. Ma i medici sanno bene che in clinica quello che appare la sera può già cambiare al mattino. E così avvenne qualcosa per cui il paziente non fu dimesso e rimase ricoverato, con tutta la di lui mestizia per essersi alla fine ritrovato la Vigilia di Natale da solo, lontano dai propri cari e per di più davanti a una minestrina di semolino. Fu così che il Professor Cugini, di guardia in Reparto, fece uno strappo alla regola e uscì per andare a comprare una cena, degna della tradizione, per il paziente, per cercare di risollevarlo moralmente. Come dire che vi è qualcosa che travalica il dovere e questo è il piacere di fare del bene con l'esercizio delle virtù.

Pietro Cugini, dunque, è stato un grande medico, sintesi perfetta di clinico e di ricercatore nei veri e propri significati delle

due parole. *Olismo* e *riduzionismo* fusi nel crogiuolo prospettico della *fisiopatologia* per quanto attiene alla scienza medica dal punto di vista epistemologico e uomo a tutto tondo se si considera la prospettiva etica. Il suo *humus* fertile era il rispetto della persona, di ogni persona, a partire dal nocciolo duro del fango, che ci ha plasmato e da cui deriviamo e che l'etimo di *humus* sta bene a decifrare. *Umiltà* e *umanità*, con quell'*um* radicato appunto nell'*humus*, erano le sue caratteristiche personali, che sapeva far trapelare in ogni circostanza nel momento in cui aveva modo di relazionarsi con ogni persona. Con i pazienti, *in primis*, ma anche con gli Studenti, a lui così cari, con i Colleghi, con gli Infermieri, con i Tecnici, con il personale amministrativo e con chiunque incontrasse; a prescindere dal ruolo istituzionale, dal grado ricoperto, dall'età, e da ogni caratteristica qualitativa delle persone, era in grado di accoglierle e di metterle a proprio agio con una empatia unica, che invitava e emozionava. Emozionava, sì, e lo diciamo senza retorica alcuna, per il fatto che una figura di studioso e di medico della sua portata si calasse con il suo assetto serio, non certamente serio, e nello stesso tempo monacale, con il suo tono di voce calmo e serafico, in un dialogo aperto e sincero, che sapeva rappacificare quella visione umana della Medicina in cui si fondono il netto rigore della dottrina scientifica e l'afflato verso ogni uomo. E questo è quanto soprattutto ci portiamo dietro e dentro. L'insegnamento di un uomo che è stato maestro, - come si suole dire, ma in questo caso non per circostanza, ma per virtù reali, - di scienza e di vita.

Prof. Claudio Letizia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma e Direttore UO Ipertensione Arteriosa Secondaria, Dipartimento Assistenziale di Medicina Interna e Specialità Mediche; Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza:
claudio.letizia@uniroma1.it

Conferenza

24 novembre 2020

La psoriasi nella storia, nell'arte e nell'attualità

L. Valenzano

Anzitutto un sentito ringraziamento alla Presidente Laura Gasbarrone e al Comitato Scientifico dell'Accademia Lancisiana per l'opportunità di trattare, specie in questa prestigiosa Istituzione, «l'annosa psoriasi», una malattia cutanea certamente fra le più importanti e frequenti in ambito medico, sempre più polispecialistico.

Si tratta anche di una delle patologie più antiche, indagate e irrisolte della storia della Medicina, che ha afflitto per secoli l'umanità e che ha sempre sfidato la comunità scientifico-medica.

Non a caso è stata definita da alcuni arguti Autori francesi «l'onta della dermatologia» per le sue numerose difficoltà interpretative, gestionali e terapeutiche, per certi versi ancora attuali.

Viene qui trattata la psoriasi nella storia, nell'arte e nell'attualità, certamente in modo superficiale e sommario, in quanto la complessità dell'argomento è tale da essere stata addirittura paragonata alla mitica figura di Ulisse. Come questo «uomo dell'ignoto», simbolo perenne del pensiero e dell'evoluzione umana è considerato un indiscusso emblema della storia dell'umanità ai confini con la leggenda, così la psoriasi è ritenuta un indiscusso emblema della complicata storia della Medicina.

È verosimile che questa importante e complessa patologia sia nata ed evoluta in parallelo con quella dell'uomo e, proprio per ciò, è probabile che la sua storia continuerà ancora nei secoli futuri.

Gli autorevoli Brajac I. e Gruber F. affermano sinteticamente che: «*Psoriasis is probably as old as mankind*»¹. Ed ancor più chiaramente Fassino M. e Burroni A. G. precisano e sostengono che la psoriasi sia «*un male antico all'origine dei tempi...una di quelle malattie misteriose che, pur presente fin dai tempi più remoti, è stata sempre osservata, temuta e talvolta descritta senza mai una visione unitaria e sicura...*»².

In effetti questa patologia nel corso dei secoli è stata sempre confusa con molte altre malattie: lebbra, scabbia, sifilide, tubercolosi, piodermi, micosi, dermatite seborroica, ittiosi, lichen, vitiligine, pellagra, peste, vaiolo, tumori e tante altre sconosciute, creando sempre una notevole incertezza interpretativa e gestionale.

Quindi, per meglio comprendere dove la malattia sia arrivata, è indispensabile conoscere da dove sia partita. A tal fine si deve iniziare da alcune prime sicure tracce e testimonianze di cui possiamo disporre. Fra le tracce, alcune tavolette di argilla mesopotamiche incise a caratteri cuneiformi risalenti al 3600 a.C. descrivono generiche alterazioni cutanee. Ancor più rilevanti sono alcuni papiri egizi risalenti al 2500-2000 a.C. documentano malattie cutanee squamose curate con escrementi di cani e gatti o di animali di grossa taglia, bitume e nello specifico, di grande interesse per il Dermatologo, anche con il decotto di Ammi Majus e la successiva esposizione solare. Nel papiro di Ebers del 1550 a.C. si conferma la raccolta sulle rive del fiume Nilo di una

particolare pianta la cui efflorescenza, applicata su chiazze ipocromiche della pelle e poi esposta alla luce solare, è in grado di guarire un'assai frequente patologia che oggi sappiamo essere la vitiligine. Tale brillante intuizione ci stupisce perché questa modalità terapeutica è sicuramente razionale ed efficace e ancora oggi praticata nella moderna PUVA terapia. In effetti è stato assodato che l'Amni Majus, in quanto ricca di furocumarine fotosensibilizzanti, stimola la produzione di melanina. In alcuni codici assiro-babilonesi del 1900 a.C. si parla di malattie cutanee squamocrostose, probabilmente identificabili con la psoriasi. E in quello di Hammurabi si accenna ad una malattia detta «Siptu», che è la causa più frequente di invalidità al lavoro negli schiavi. Presso l'antica civiltà ebraica, nella Bibbia (Levitico, Libri di Giobbe e dei Re 1300 a.C.), compare la parola «Zaraahat» (impurità-castigo) ovvero una malattia come conseguenza della condanna Divina per una colpa commessa. Questo concetto resta alla base dell'interpretazione di molte alterazioni cutanee: si tratta probabilmente di lebbra, psoriasi o altre dermopatie, nei secoli perennemente confuse. Nella civiltà indiana la medicina ayurvedica (450 a.C.) è molto attenta ai problemi cutanei. In particolare nel testo *Chakara Samitha* si parla di una malattia cutanea detta «khusta» da curare con semi vari ed esposizioni solari.

Fra le più antiche testimonianze, la più autorevole e significativa è certamente quella del grande Ippocrate (460-377 a.C.) «padre della medicina», che nel suo fondamentale *Corpus Hippocraticum* descrive e denomina molte dermopatie anche squamose senza però mai accennare ad una specifica e chiara identità psoriasica. Aulo Cornelio Celso (14 a.C.-37 d.C.) nel *De Re Medica* (libri octo) accenna ad una malattia di cui descrive aspetti, localizzazioni, evoluzioni e terapie che fanno pensare alla psoriasi. Areteo di Cappadocia (81-138 d.C.) nel suo trattato *De causis et signis morborum* (in 8 libri) scopre che le urine dolci sono indicative di una malattia che per primo descrive e denomina

«diabete». Specifica inoltre che questa patologia spesso si accompagna a dermatosi squamose, forse psoriasi, anticipando in tal modo di oltre duemila anni la tematica della sindrome metabolica, ancora oggi oggetto di molte ricerche e accese discussioni. Galeno di Pergamo (129-201 d.C.) conia per primo il termine «*ψωρίασις*» e per essa suggerisce varie terapie: bagni, grassi, unguenti e persino bollito di vipera. Pur parlando di *ψωρα* (malattia squamosa) e di *ψσσω* (grattamento) non arriva comunque a riconoscerne una specifica identità e autonomia.

Purtroppo queste testimonianze e tracce, come molte altre, diventeranno dogmi perché considerate verità assolute e quindi trascritte, conservate e trasmesse nei secoli come «*ipse dixit*». Ad esempio, nella convinzione della possibilità di un accumulo nella pelle di umori alterati o eccessivi, le dermatiti verranno considerate meccanismi di difesa, da osservare e curare con cautela altrimenti gli umori alterati si potrebbero trasferire dalla pelle agli organi interni, scatenando conseguenze gravi e talvolta persino mortali.

Alla caduta della civiltà romana (476 d.C.), per l'avvento del Cristianesimo e le feroci e distruttive invasioni barbariche, subentra il Medioevo. Per i popoli invasori, perlopiù di provenienza nordica, qualsiasi manifestazione cutanea viene etichettata con il termine «*scabia*», che si affianca alle altre numerose ed erronee denominazioni.

La psoriasi è anche chiamata «*rosa del diavolo*» e, quando colpisce personaggi importanti, «*malattia Imperiale*». Nella popolazione si teme la contagiosità e perciò i malati vengono isolati, respinti, perseguitati o persino messi al rogo. Un esempio molto eloquente è l'Editto di Rotari del 603 d.C. in cui si stabilisce che chi è affetto da lebbra-psoriasi, riconosciuta dal giudice del popolo, deve essere espulso dalla città ed abbandonato al suo destino.

Nel corso dell'Alto Medioevo cresce l'influenza della Medicina araba, nella quale

molti personaggi quali Avicenna e Averroè, elaborano geniali intuizioni e scoperte: allestiscono farmaci innovativi, si occupano della prevenzione degli eventi morbosi, ribadiscono l'opportunità di un'adeguata attività fisica e in particolare di forme idroterapiche (bagno turco).

In pieno Medioevo compare la figura del grande Federico II di Svevia (1194-1250), non a caso definito «*stupor mundi*», che rivoluziona il sapere nei più diversi campi e sotto la cui egida si sviluppa la Scuola Medica Salernitana, riassunta nel grandioso testo *Regimen Sanitatis*, destinato a restare una pietra miliare nella storia della Medicina. In questo sapere si realizza una vera e propria sintesi delle precedenti culture giudaica, greca, latina e araba ed avviene uno straordinario progresso della scienza medica. L'esponente più importante della grande scuola è certamente Trotula de Ruggiero (sec. XI), perciò detta «*sapiens matrona et mulier sapientissima*». Questo innovativo personaggio, coadiuvato da altre donne medico, le famose «*mulieres salernitanae*», realizza fin da allora una primitiva Medicina di Genere. Infatti la loro attività è dedicata particolarmente alla cura delle donne, specie nelle fasi più delicate della gravidanza e dell'allattamento, nonché alla crescita dei bambini e alla conservazione della loro salute. Grazie al loro impegno la Dermatologia compie un passo avanti anche in campo chirurgico, estetico e cosmetologico suscitando interesse e partecipazione da parte di molti altri validi personaggi che sarebbe impossibile qui elencare. Nel complesso una vera luce nel contesto di un'epoca per troppo tempo erroneamente ritenuta opaca e oscura.

In questo periodo cominciano a comparire testimonianze artistiche, letterarie, pittoriche e scultoree che si evolvono parallelamente con il progresso della scienza medica e che annunciano il passaggio verso il grande Rinascimento e quindi l'inizio dell'Era moderna (1492). Con la scoperta del nuovo

mondo compare anche il nuovo morbo, ovvero la sifilide, e con essa nasce la Venereologia da allora componente essenziale della Dermatologia. La gran parte del merito spetta a Girolamo Fracastoro (1476-1553) che per primo illustra quel «*mal francese*» e che definisce «*non domabil carie che si alimenta fra le sozze pudende*». Nel suo trattato *Syphilis, sive morbus gallicus* (1530) per primo usa il termine «*sifilide*». E in un altro trattato, *De contagionibus e contagiosis morbis et eorum curatione* (1546), intuisce che le malattie infettive possono essere trasmesse dai «*seminaria, crassiora ed subtiliora*». Ma purtroppo afferma ancora che provengano dagli umori, non riconoscendo quindi il corretto ed autonomo ruolo infettante dei microrganismi esterni. Con queste sue scoperte si allarga ancora di più la confusione della psoriasi con la nuova sifilide e con tante altre infezioni o infestazioni come la scabbia. Per quest'ultima dermatopatia si dovrà attendere più di un secolo prima che i nostri Giacinto Cestoni e Giovanni Cosimo Bonomo ne scoprano l'acaro responsabile. Il *sarcoptes scabiei varietà hominis*, ignorato fin dai tempi antichi, è sempre stato un vero flagello per intere popolazioni.

Anche Giovanni Mainardi (1462-1536) descrive molte malattie cutanee e, fra queste, parla di un'affezione che lui chiama «*psora*».

Il sommo Girolamo Mercuriale (1530-1606) scrive il primo testo al mondo di Dermatologia: il *De morbis cutaneis*. Un grande primato del nostro Paese di cui è giusto essere orgogliosi. In quest'opera chiama la psoriasi con il nome di «*lepra graecorum*», definendola addirittura «*morbis in pulchritudine*». Anche lui sostiene che la psoriasi sia dovuta ad un accumulo nella pelle di «*umori biliosi o melanconici e salsi*» da non eliminare con cure troppo energiche, altrimenti vi può essere un travaso letale negli organi interni soprattutto nel fegato. Con questa convinzione consiglia soluzioni locali, molto «*blande e prudenti*» da associare a

diete, purghe e salassi per indurre l'eliminazione degli «*umori guasti*».

Un avvenimento epocale per la storia della scienza medica si realizza all'inizio del '700. Nella Roma trans tiberim viene edificato il primo ospedale dermatologico del mondo, da subito definito «*l'Ospedalone*» per la sua grandezza e magnificenza. Si tratta dell'ospedale di Santa Maria e San Gallicano inaugurato nel 1725 dall'allora Pontefice Benedetto XIII, che lo ha voluto «*xenodochium hoc amplum et mole eximium*», dedicato ai «*neglectis rejectisque ab omnibus prurigine lepra et scabie in capite laborantibus...*» e quasi certamente anche da psoriasi. Per tale innovativa e grandiosa realizzazione è infatti passato agli onori della storia come «*Pater pauperum*».

Con il sopraggiungere della Rivoluzione francese (1789) termina l'Età Moderna e inizia quella Contemporanea, nella quale Vincenzo Chiarugi fonda a Firenze la prima Cattedra di Dermatologia e delle perturbazioni intellettuali (1908).

Il primato della Dermatologia, sino ad allora gestita dai nostri tanti protagonisti, passa nelle mani di importanti personaggi stranieri.

Robert Willan (1757-1812), padre della Dermatologia inglese, parla di «*lepra Willan's*» e la definisce guttata, diffusa, palmaria, inveterata, lasciandoci una completa descrizione clinica delle sue manifestazioni e complicazioni in molte bellissime illustrazioni artistiche, anche di grande valore artistico.

Jean Louis Alibert (1768-1837), sommo esponente della Dermatologia francese, parla di «*dartre squameuse*» illustrata nella sua «*Description des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint-Louis*».

Ferdinand Von Hebra (1806-1880) nel suo celebre Atlante (1841) separa definitivamente la psoriasi dalla lebbra, ponendo fine alla secolare confusione fin qui descritta.

Tocca poi al Dermatologo norvegese Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912) chiarire la natura e l'origine della lebbra a cui da quel momento è dato l'appellativo di «*Morbo di Hansen*».

Ernest Bazin (1807-1878) per primo introduce il termine «*artropatia psoriasica*».

Paul Gerson Unna (1850-1929), nell'*Atlante di istopatologia delle malattie cutanee*, descrive compiutamente il quadro istologico della psoriasi.

Nel primo Congresso Internazionale di Dermatologia, svoltosi a Parigi nel 1889, a proposito della psoriasi si discute di incidenza, patogenesi, influenze genetiche, costituzionali e ambientali. A questo importantissimo Convegno partecipano anche i maggiori Dermatologi italiani di quel tempo.

Nella seconda metà del '900 aumenta l'interesse per la psoriasi e in questo periodo sono moltissimi gli Autori e le pubblicazioni scientifiche volte a far luce sulla clinica, patogenesi e terapia.

La psoriasi è ancora considerata una malattia dei soggetti sani e robusti, per lo più maschi e spesso facoltosi. Si afferma che lo psoriasico è un buon mangiatore, instancabile lavoratore, vivace amatore, spesso geniale e artistico. Ma è anche un soggetto obeso, reumatico, iperteso e quindi talvolta stigmatizzato e depresso.

Aumenta anche sempre più l'interesse per la sistematicità della malattia, per il coinvolgimento psicosomatico e per le frequenti complicità cardiovascolari, quindi quel complesso dismetabolico costitutivo della sindrome metabolica.

Anche grandi esponenti della Dermatologia europea quali Robert Degos (1904-1987) in Francia e Brown Falco (1922-2018) in Germania studiano intensamente la psoriasi, ricercandone cause e concause e lasciandoci approfondite descrizioni, tuttavia

la considerano ancora come una entità unica essenzialmente dermatologica.

Nel nuovo millennio la psoriasi viene finalmente riconosciuta da tutti come «malattia psoriasica», ovvero una *«malattia infiammatoria cronica principalmente cutanea e articolare a patogenesi metabolica e immunitaria con implicazioni genetiche e ambientali»*³.

La psoriasi diventa *«le psoriasi»*, ossia *«una malattia immunomediata sistemica con diversi tipi subclinici...più appropriato ridefinire la psoriasi non come una singola dermatosi ma come più dermatosi chiamate psoriasi»*⁴.

È da tutti riconosciuta come la più frequente e comune fra le grandi malattie che affliggono l'umanità e spesso associata alla disfunzione di organi interni, in quanto presenta una rilevante comorbidità e tuttora in progress per una migliore comprensione dei circuiti dell'infiammazione cutanea e sistemica.

Si ricerca e si studia in particolare il grande impatto sulla qualità della vita ed è tutt'ora sotto i riflettori per la ricerca di nuovi e più efficaci farmaci e di strategie terapeutiche sempre più specifiche e personalizzate⁵.

Lo spettro della comorbidità è sempre più ampio e in evoluzione: artropatia, sindrome metabolica, m. i. intestinali, neuropatie, tiroidite autoimmune, lupus eritematoso, parodontopatia, nefropatie, malattia celiaca, psicosi, epatopatie, uveite, disfunzione erettile, osteoporosi etc., ma probabilmente questo elenco è ancora destinato a prolungarsi.

Il mondo dello psoriasico risulta anch'esso molto ampio e sospeso fra i più diversi problemi: *«mi vergogno, non riesco a lavorare, ho molto prurito, mi sento in imbarazzo, mi guardano male...»* e molte altre espressioni di sofferenza e disagio.

La problematica è giunta ad un'ampiezza e complessità tali per cui a Napoli nasce la Scuola della psoriasi, che ogni anno realizza un Congresso Nazionale per fare il punto della situazione. In questo contesto si ribadisce l'indispensabilità di un corretto stile di vita: *«il cambiamento del comportamento nello stile di vita può essere utile nella prevenzione della psoriasi e nella riduzione della sua gravità. Diversi studi suggeriscono che le restrizioni dietetiche e l'esercizio fisico possono essere utili interventi per la prevenzione di una tale malattia cronica della pelle, fungendo anche da trattamenti adiuvanti»*⁶.

E per quanto riguarda la terapia, una svolta epocale è rappresentata dall'introduzione dei biologici e biosimilari, una grande innovazione e una vera rivoluzione rispetto a tutte le terapie precedenti.

Siamo ai giorni nostri e per un domani migliore si impongono una serie di provvedimenti:

- Incremento della farmacologia bio-ingegneristica per ricercare continuamente nuovi mezzi terapeutici sempre più selettivi (terapie sempre più personalizzate)
- Miglioramento delle target therapy (terapie bersaglio-molecolare) mirate contro molecole indispensabili alla formazione e perpetuazione del processo infiammatorio
- Ampliamento delle conoscenze delle MIC e delle relative target therapy sempre più efficaci (migliore profilo terapeutico e migliore tollerabilità)
- Ricerca e sintesi di nuove molecole (JAK-inibitori)
- Rispetto dei parametri di economicità e di appropriatezza, secondo Linee guida il più possibile aggiornate e condivise
- Discussione e risoluzione degli essenziali problemi di eticità

Per il futuro sono auspicabili precise prospettive:

- Attivazione di «reti dermatologiche» territoriali per meglio governare il sistema e valutarne la performance
- «Centri dedicati», ovvero strutture di diagnosi, cura, riabilitazione etc. dotati di personale ampiamente qualificato
- Necessità di ampi contributi istituzionali (e non), proporzionali all'elevato impatto socio-economico del problema
- Tutto ciò permetterebbe anche un'adeguata prevenzione primaria, faciliterebbe una diagnosi precoce e precisa, un trattamento tempestivo ed un'adeguata e auspicabile riabilitazione psicofisica dei pazienti

Senza mai dimenticare le Associazioni dei pazienti, indispensabili per:

- una migliore conoscenza dei problemi dei malati
- una buona risposta alle loro domande di assistenza
- una continua ricerca delle carenze del sistema
- un'ottimale accoglienza delle loro sacrosante esigenze e proposte operative

In conclusione possiamo affermare di aver percorso, seppur succintamente, una storia lunga, complessa ed oscura che «è stata studiata e scoperta più nell'ultimo secolo e mezzo, che nei precedenti trentacinque secoli...»² e che certamente non è ancora finita perché restano ancora molte ombre da studiare e dissipare.

BIBLIOGRAFIA

1. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. In: Daly JO. Psoriasis - A Systemic Disease. 2012, IntechOpen Ed, pp. 57-68.
2. Fassino M, Burrioni AG, Ruggiero M. La psoriasi: un male antico. Viaggio nella malattia della pelle. Genova: Frilli Ed, 2010.
3. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS, 2017.
4. Balato A, Di Costanzo L, Patruno C, Ayala F, Megna M, Balato N. Psoriasis or "Psoriasis"? Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2013; 148: 649-50.
5. Jullien D, Villani A. Psoriasi. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L. Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse. VI edizione. Milano: Edra, 2019; pgg 533-44.
6. Balato N, Megna M, Napolitano M, Villani A, Di Costanzo L, Ayala F. Psoriasis Prevention: Reflections on Possible Interventions. J of Case Reports: Open Access 2015; 1: 1-2.

Prof. Luigi Valenzano, Fondatore e Responsabile Gruppo di Storia della Dermatologia e Venereologia, SIDeMaST

Per la corrispondenza: valenzano@tiscali.it

Conferenza

24 novembre 2020

Tatuaggi: significato, rischi e futuro

M. Papi, E. Fiscarelli

"We had no paper, we had no pens, but we had our bodies, traditional inks and tools to mark our skin. The body was used as a canvas, and that was one way for our ancestors to pass down knowledge. My malu therefore does not belong to me, but to my community"

Nanaia Mahuta, Ministro degli Esteri della Nuova Zelanda

Il tatuaggio *malu* di origine delle isole Samoa è quello mostrato sul volto con orgoglio dalla Ministra neozelandese (Fig. 1). È tipico, ma non esclusivo, delle donne. Ha un profondo valore culturale e, per alcune comunità, è stato un modo per tramandare nei secoli la propria identità di popolo¹.



Fig. 1: Nanaia Mahuta, Ministro degli Esteri Maori della Nuova Zelanda

Le modificazioni corporee, quali tatuaggi e tinture ornamentali, sono nate come **strumenti primari di comunicazione**. Indicavano, ad esempio, l'appartenenza ad una famiglia, ad un ceto sociale, gruppo etnico o comunità religiosa. Soprattutto nelle società extra-europee, i segni e le modificazioni corporee costituivano un elemento insostituibile nei rituali che accompagnano le diverse fasi della vita degli esseri umani: riti di passaggio, ostentazione di status sociale, terapia medica, garanzia per accedere all'Aldilà dopo la morte, ma anche notizie più pratiche, quali le destinazioni in caso di viaggi o spostamenti dalle proprie sedi di origine (Fig. 2).

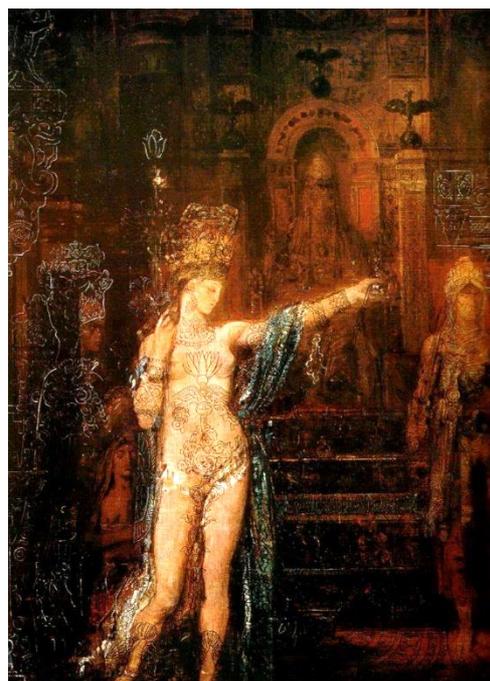


Fig. 2: G. Moreau. Salomè tatuata che danza davanti a Erode, 1876

Tra uomini e donne esistevano sostanziali differenze. Nel sesso maschile, infatti, il tatuaggio rimane indice di forza, coraggio e disprezzo del dolore fisico, mentre per le donne è espressione di femminilità e mantiene tuttora una notevole valenza erotica².

Le prime prove, concrete e inconfutabili, dell'esistenza del tatuaggio ci vengono dalle mummie rintracciate in varie parti del mondo.

La più famosa di queste risulta essere **Ötzi, la mummia** ritrovata tra i ghiacci del *Similaun*, ritrovata nel 1991 sulle Alpi italiane. Uomo dell'Età del Bronzo databile attorno al 3300 a.C., sulla sua pelle si possono distintamente notare dei tatuaggi nero-bluastri, sparsi in varie parti del corpo: numerosi gruppi di linee parallele nella regione lombare e sulla caviglia, oltre a una croce nella parte interna del ginocchio. Si ritiene siano stati eseguiti con piccole incisioni cutanee all'intero delle quali veniva inserito carbone vegetale, forse a scopo terapeutico.

Per molti secoli, in epoche più recenti, il tatuaggio è stato il segno della colpa, inflitto come marchio d'infamia a ladri e carcerati o appartenenti a gruppi di malavita (**Irezumi**=mafia in Giappone) (Fig. 3).



Fig. 3: Tatuaggio secondo lo Irezumi

A partire dal XIX secolo, anche le classi borghesi nei paesi Europei lo hanno adottato per la sua valenza simbolica. Si narra che Churchill avesse un tatuaggio a forma di ancora. Tuttavia, è stato prevalentemente usato come segno della colpa o del degrado e, pertanto, ha avuto fino a pochi anni fa un significato non sempre apprezzato sul piano sociale.

Nel corso degli ultimi due decenni, la diffusione del tatuaggio nei paesi occidentali ha assunto proporzioni gigantesche. Il recente sondaggio dell'Istituto Superiore di Sanità³ segnala che in **Italia** circa **7 milioni di persone** sono tatuate, il 58 % delle quali donne. È stato calcolato che in Europa i "tatuati" siano circa 100 milioni e che 1/3 della popolazione degli USA abbia almeno 1 tatuaggio. Sempre più il "segno sulla pelle" esprime un desiderio di manifestare una parte della propria personalità o di fissare un paletto della propria esistenza (immagine, nome, icona grafica).

Di recente, soprattutto negli Stati Uniti, la comunicazione attraverso il tatuaggio della superficie anteriore del tronco, è utilizzata con lo scopo di esprimere una volontà biologica, ad esempio il desiderio di donare gli organi in caso di incidenti o morte improvvisa, la volontà di non essere mantenuti in vita in caso di morte cerebrale e persino le allergie a determinati farmaci o molecole sintetiche.

Infine, ci piace notare che i tatuaggi sono solo l'ultimo tra gli approcci formali possibili al mondo dell'arte. I canoni artistici sono ormai a completa disposizione degli operatori del settore, pronti ad essere manipolati in un crescendo sempre più fluido e concettuale. E se consideriamo il corpo come un sistema di collegamento con il mondo ed i sensi come canali di comunicazione, è facile considerare il tatuaggio come forma d'arte, seppure più popolare. Pertanto, il corpo e la pelle diventano le nuove superfici viventi da usare come tele, soprattutto nei paesi occidentali.

Tipi di tatuaggio

- *Tatuaggio decorativo*
il più diffuso
- *tatuaggio con finalità medica*
ricostruzioni mammarie per definire l'areola e capezzolo
- *trucco permanente/dermopigmentazione*
tatuaggio della palpebra, dell'arcata sopraccigliare e del contorno delle labbra
- *tatuaggio post-traumatico*
sostanze pigmentate rimangono intrappolate sotto la pelle

Rischi sistemici dei tatuaggi

Le miscele di diverse sostanze chimiche che formano inchiostri per tatuaggi e trucco permanente possono potenzialmente rimanere nel nostro organismo per tutta la vita. Non sappiamo, pertanto, quali potrebbero essere gli effetti a lungo termine considerato l'elevato numero di molecole attualmente in uso per i tatuaggi.

Se fino ad alcuni anni fa facevamo attenzione soprattutto al rischio infettivo, che deve essere considerato primario ed è molto attentamente valutato dai tatuatori, nel corso degli ultimi anni è emerso sempre più il rischio chimico-biologico legato all'uso degli **inchiostri**, diventati numerosi e complessi. I **nuovi colori** utilizzati consentono di ottenere risultati spettacolari, ma sappiamo poco dei **rischi tossicologici** e della biocinetica di molti elementi chimici introdotti con il tatuaggio⁴. I punti più controversi e meno conosciuti riguardano:

1) il rischio di migrazione nell'organismo di sostanze coloranti introdotte e di sostanze "ausiliarie" contenute negli inchiostri (solventi, preservanti, additivi ombreggianti, addensanti etc);

2) la potenziale fototossicità dopo esposizione alla luce solare di alcune delle molecole usate;

3) la possibile modificazione metabolica delle sostanze coloranti in molecole tossiche nel medio-lungo termine^{4,5}.

La legislazione europea per l'uso di sostanze chimiche (REACH) ha aggiornato di recente i parametri di controllo relativi alle sostanze in uso, che comprendono tests di tossicità acuta, genotossicità, tossicità riproduttiva e carcinogenicità e di rischio cutaneo (irritazione, sensibilizzazione, corrosività). Nonostante queste norme ed altre che contemplano una lista di sostanze vietate e le concentrazioni massime di sostanze utilizzabili (Risoluzione Europea Res AP (2008)¹, il timore fondato è che rimangono molte "**sostanze colorate**" poco note, che rischiano di sfuggire ai controlli e che rappresentano una sorte di "spada di Damocle" sospesa sul nostro futuro, già complicato da altre attuali insidie.

Rischi cutanei dei tatuaggi

- **Infezioni:** l'attenzione deve essere assoluta da parte del tatuatore per ridurre i rischi da inoculo di malattie infettive quali epatiti B e C e HIV.

Le patologie cutanee più spesso trasmesse sono: verruche (virali), molluschi contagiosi e impetigine contagiosa (batterica)⁶.

- **Reazioni infiammatorie:** lo sviluppo è legato alla reazione nei confronti di alcuni pigmenti o di altro materiale iniettato, con la conseguente infiammazione acuta (dermatite reattiva) e cronica (reazioni nodulari, in genere granulomi e pseudolinfomi).
- **Reazioni allergiche:** seppure meno numerose delle forme reattive transitorie, sono possibili reazioni vescico-bollose da allergia a coloranti o molecole introdotte con la puntura, che a volte si manifestano anche a distanza in altre aree corporee^{7,8}.
- **Cheloidi:** rare, ma possibili, sono le complicanze a tipo di cicatrici ipertrofiche o cheloidi dei tatuaggi recenti.
- **Danno ai nevi:** descritte nella letteratura internazionale le occasionali ma gravi complicazioni dei nevi, sui quali per errore sono stati eseguiti tatuaggi, con possibile sviluppo di melanoma maligno (Fig. 4).

- **Isomorfismo reattivo:** alcune malattie della cute già note alla persona tatuata, possono essere riattivate e svilupparsi nella sede di esecuzione del tatuaggio: es. psoriasi e lichen planus (Fig. 5).

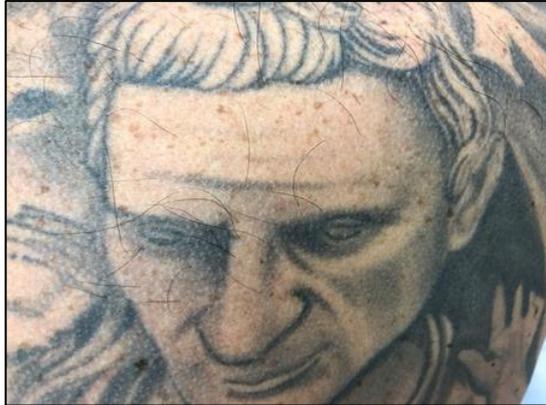


Fig. 4: Tatuaggio su nevi



Fig. 5: Psoriasi su tatuaggio

Rischi da rimozione dei tatuaggi

Circa il 25% dei giovani è portatore di almeno 1 tatuaggio. Adesso la richiesta di rimozione sta diventando un vero e proprio problema sociale oltre che business di grandi dimensioni. Dati europei indicano che il 28% degli adolescenti si pente entro 1 anno della propria scelta, mentre un ulteriore 50% rifiuta negli anni della maturità il tatuaggio effettuato.

La rimozione dei tatuaggi viene attualmente effettuata con buoni risultati mediante l'uso di laser con impulsi di brevissima durata, nanosecondi e

recentissimi quelli a picosecondi (Laser Q-switched e Picolaser).

Il laser non sempre cancella del tutto il tatuaggio, come fosse carta vetrata che rimuove un segno dal muro.

La possibilità che il trattamento sia efficace dipende da colore, profondità, densità e tipo di pigmento e dal fototipo del paziente, cioè dalle caratteristiche di colore della pelle della persona e dalla sua tonalità (è maggiore il rischio pigmentazione residua per le persone con cute olivastria). È difficile sapere in anticipo quante sedute serviranno per rimuovere un tatuaggio. Nei casi più facili variano da 3 a 5, mentre in quelli più difficili si arriva a 8-12 sedute.

La profondità di inserimento del pigmento e il tipo di colore condizionano inoltre il risultato: quanto più profondo è il colore nella cute tanto più difficile sarà l'eliminazione. Il verde, l'azzurro e soprattutto il giallo e il bianco (Fig. 6) sono molto difficili da rimuovere, mentre il rosso, in alcuni casi, può scurirsi, per effetto di eventuali materiali ferrosi presenti nel pigmento. I tatuaggi più vecchi sono più facili da eliminare rispetto a quelli più recenti, perché il corpo ha già eliminato una parte del pigmento.



Fig. 6: Persistenza del colore bianco dopo rimozione del tatuaggio

Attualmente la **rimozione dei tatuaggi** viene eseguita con **laser Q-switched** e il **Picolaser**, cioè strumenti che producono un

impulso laser di brevissima durata (nanosecondi, cioè alcuni miliardesimi di secondo). Tali impulsi distruggono le cellule entro le quali sono accumulati i granuli di pigmento, spezzandoli in frammenti (da 10 a 100) più piccoli che, nel corso dei giorni e/o settimane successivi, si ritiene siano smaltiti nei liquidi corporei e/o da cellule spazzine della pelle (macrofagi).

Gli impulsi di durata brevissima consentono di evitare surriscaldamenti della pelle e quindi cicatrici.

Alcuni problemi sono stati posti per le **microparticelle di pigmento** che possono rimanere nell'organismo e delle quali non sappiamo ancora con esattezza la sorte.

Quindi, la rimozione dei tatuaggi appare tuttora relativamente sicura sul piano biologico, seppur non sempre con i risultati clinico-estetici che vorremmo e decisamente costosa.

Tatuaggi non permanenti

Sono molto diffusi e sono realizzati con numerosi pigmenti.

Il rischio di reazioni allergiche o da semplice ipersensibilità da contatto esiste.

Dermatiti eritemato-vescicolari sono spesso la conseguenza di sensibilità alla parafenilendiamina contenuta in alcuni dei coloranti utilizzati⁹.

È necessario che l'esecutore dichiari sempre la sostanza colorante che usa ed i conservanti che sono nei prodotti.

BIBLIOGRAFIA

1. Jackson LC. We had no paper, but we had our bodies: the sacred and symbolic in Polynesian tattoos.
www.theguardian.com/world/2021/jan30/.

2. Gneccchi Ruscone L. Il tatuaggio delle donne. In: Bellasi P, Mazzotta M. Pelle di donna. Identità e bellezza tra arte e scienza. Milano: Mazzotta Ed., 2012.
3. Renzoni A, Pirrera A, Novello F, et al. The tattooed population in Italy: a national survey on demography, characteristics and perception of health risk. *Ann Ist Super Sanità* 2018; 54: 126-36.
4. Laux P, Tralau T, Tentscherts J, et al. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet* 2016; 387: 395-402.
5. Bocca B, Sabbioni E, Micetic I, Alimonti A, Petrucci F. Size and metal composition of nano and microparticles in tattoos inks by a combination of analytical techniques. *J Anal At Spectrom* 2017; 32: 616-28.
6. Papi M. Tatuaggi: moda o comunicazione di massa? In: Papi M, Didona B. *DermArt. La dermatologia tra scienza e arte*. Milano: Mazzotta Ed., 2012.
7. Hogsberg T, Carlsen KH, Serup J. High prevalence of minor symptoms in tattoos among a young population tattooed with carbon black and organic pigments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 846-52.
8. Klugl I, Hiller HA, Landthaler M, Baumler W. Incidence of health problems associated with tattooed skin: a nation-wide survey in German-speaking countries. *Dermatology* 2010; 221: 43-50.
9. Wenzel SM, Welzer J, Hafner C, Landthaler M, Baumler W. Permanent make-up colorants may cause severe skin reactions. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 223-7.

Prof. Massimo Papi, Responsabile ADOI Gruppo di studio Ulcere cutanee e dermatologia vascolare, Roma

Dott.ssa Ersilia Fiscarelli, Unità Operativa Fibrosi cistica, Ospedale Bambino Gesù-IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: mapapi57@gmail.com

La terza dimensione come nuovo paradigma nella ricerca e nella diagnostica in patologia umana

A. Onetti Muda

La microscopia confocale a scansione laser

Lo studio dei tessuti biologici con la microscopia ottica tradizionale è limitato dal fatto che tutti gli infiniti piani che compongono un oggetto sono osservati simultaneamente (da cui la necessità di ottenere sezioni fisiche dell'oggetto il più sottili possibile); sia il contrasto che la risoluzione dell'immagine del campione, specie se marcato con sonde fluorescenti, sono fortemente limitati dalla sovrapposizione nel cammino ottico dei segnali provenienti dai piani situati al di sopra e al di sotto del piano di osservazione (= piani fuori fuoco).

Due sono i sistemi attualmente utilizzati per eliminare i segnali provenienti dai piani fuori fuoco: uno si basa sul calcolo e successiva sottrazione dei segnali provenienti dai piani non corrispondenti a quello focale (c.d. "deconvoluzione matematica") e l'altro è l'uso della Microscopia confocale a scansione laser. Negli ultimi anni la popolarità del microscopio confocale a scansione laser (CLSM) tra i ricercatori in campo biologico è aumentata progressivamente, al di là di ogni più ottimistica previsione. Infatti, benché esso sia uno strumento relativamente nuovo nel vasto armamentario delle tecnologie biomediche, si è ritagliato rapidamente uno spazio di tutto rispetto come strumento di analisi di eventi microscopici sia statici che dinamici, e rappresenta ormai una valida alternativa alla microscopia

ottica convenzionale nell'osservazione di campioni biologici.

Il CLSM consente di ottenere un miglior contrasto e un aumento di risoluzione del campione istologico o citologico, grazie all'eliminazione del segnale out-of-focus, incrementando così il rapporto segnale/rumore. Recentemente, tecniche avanzate di elaborazione digitale delle immagini che sfruttano algoritmi di deconvoluzione hanno consentito un ulteriore miglioramento della risoluzione delle immagini confocali fino ad arrivare alla super-risoluzione di 140 nm. In estrema sintesi, l'utilizzo della tecnologia confocale, a metà strada tra la microscopia ottica e la microscopia elettronica, consente di identificare, a livello molecolare, una o più strutture biologiche di interesse in modo simultaneo, di valutarne i rapporti spaziali reciproci e di seguirne l'evoluzione spazio-temporale.

L'essenza del microscopio confocale è duplice:

- 1) l'elevato potere di risoluzione nella singola sezione osservata;
- 2) la rappresentazione tridimensionale di campioni biologici spessi.

Il microscopio infatti effettua sul campione marcato sezioni *ottiche* (ad es., per osservare componenti intracitoplasmatiche di cellule intere), evitando quindi gli artefatti dovuti al sezionamento *fisico*, necessario sia

nella microscopia ottica tradizionale che nella microscopia elettronica. Il rapido progresso della tecnologia nei campi del laser e dell'informatica hanno progressivamente migliorato non solo le possibilità analitiche dello strumento (in particolare, il potere di risoluzione e la sensibilità), ma anche la semplicità d'uso e la versatilità.

La differenza fondamentale tra un microscopio confocale e un microscopio ottico tradizionale è data dalle caratteristiche della sorgente luminosa e del sistema di rivelazione, entrambi puntiformi nel primo sistema e invece ad ampia superficie nel secondo. Inoltre, nel microscopio confocale la sorgente di illuminazione, il campione e il sistema di rivelazione hanno tutti lo stesso fuoco. Il campo di illuminazione è ristretto da un diaframma puntiforme, e la luce puntiforme viene focalizzata su di un piano voluto all'interno del campione; la luce fluorescente emessa da quel determinato punto del campione passa attraverso l'obiettivo e quindi attraverso un secondo diaframma puntiforme collocato davanti al sistema di rivelazione. Tutti i raggi luminosi provenienti da punti collocati su piani diversi da quello focale non potranno passare attraverso il secondo diaframma e non giungeranno quindi al sistema di rivelazione. Il campione da osservare verrà quindi scandito punto dopo punto, linea dopo linea, fino alla definizione di un piano (=piano focale); piani differenti saranno analizzati muovendo il campione stesso verticalmente rispetto all'obiettivo. Il segnale fluorescente è "catturato" da un fotomoltiplicatore e trasformato in un segnale elettrico che produce un'immagine sullo schermo; tali immagini sono quindi sezioni ottiche che corrispondono ai piani scanditi in sequenza. Le immagini diventano in conclusione dei file che vengono immagazzinati nel computer e possono essere analizzati, colorati artificialmente, modificati nel contrasto e così via. I progressi nel campo della grafica computerizzata hanno consentito di utilizzare al meglio la sofisticata tecnologia confocale:

la miglior risoluzione ottenuta con lo strumento ha valore solo potendo riprodurla nella versione definitiva (stampa o altro) dell'immagine.

Lo spessore del campione da esaminare (e quindi la profondità massima alla quale possono essere effettuate sezioni ottiche) è funzione di numerosi parametri, i più importanti dei quali sono la potenza e l'intensità di utilizzo del laser, il tipo di obiettivo e di lenti (apertura numerica, distanza dal campione, ecc.), il tipo di campione in esame (cellule, tessuti lassi, tessuti compatti, ecc.) e il tipo di fluorocromo impiegato. In pratica, serie di sezioni ottiche di un tessuto fissato e marcato con sonde a fluorescenza possono essere condotte senza grosse difficoltà fino a circa 200-250 μm di profondità.

La distribuzione di più di un fluorocromo può essere agevolmente analizzata con il microscopio confocale sullo stesso campione e in contemporanea; la distribuzione reciproca, e quindi anche la colocalizzazione, di segnali che emettono luce a differente lunghezza d'onda (e quindi con differenti colori) viene valutata mediante sovrapposizione dei colori stessi ("colour merging"). Il colore finale sarà la risultante della sovrapposizione più o meno completa dei due colori di partenza. I progressi nella tecnologia del laser hanno ridotto drasticamente due delle principali controindicazioni della microscopia confocale, ovvero la non perfetta separazione tra le lunghezze d'onda di fluorocromi con picchi di eccitazione vicini (ad es. fluoresceina, 488 nm, e rodamina, 514 nm) e il drastico decadimento dell'intensità dei fluorocromi dovuto alla continua eccitazione necessaria per scansioni multiple. I laser attualmente impiegati sui microscopi più recenti consentono di eccitare contemporaneamente e a potenze molto ridotte i fluorocromi ciascuno alla propria lunghezza d'onda, evitando scansioni sequenziali; usufruire di spettri di eccitazione

molto ampi consente di poter utilizzare fluorocromi con spettri di emissione molto distanti, evitando quindi ogni rischio di sovrapposizione non specifica. Inoltre, vi sono stati progressi anche nella produzione dei coloranti, con la commercializzazione di fluorocromi più stabili e più luminosi che emettono segnali di intensità accettabile anche con laser a bassa potenza.

Una volta ottenuta una serie di sezioni ottiche, è possibile ricostruire tridimensionalmente lo spessore analizzato del campione, utilizzando programmi di rappresentazione di volume ("volume rendering"). Come già accennato in precedenza, è proprio in questo campo che negli anni più recenti si è assistito ai miglioramenti più spettacolari, con l'immissione sul mercato di computer sempre più veloci e di programmi specifici per la ricostruzione 3-D sempre più sofisticati. È ormai possibile ottenere in tempi ragionevolmente brevi immagini tridimensionali partendo da serie di sezioni ottiche di notevole estensione lungo l'asse z.

Il CLSM viene frequentemente utilizzato con cellule o tessuti viventi anche per lo studio di eventi dinamici (come ad esempio il flusso di ioni dal compartimento extracellulare a quello intracellulare o viceversa). L'introduzione della variabile "tempo" oltre a quella della terza dimensione ("volume") ha reso necessaria la costruzione di apparecchi sempre più veloci, utilizzando la tecnologia della scansione lineare invece di quella puntiforme. La valutazione qualitativa e/o quantitativa di eventi dinamici (fisiologici o patologici) viene effettuata utilizzando fluorocromi in grado di modificare le loro caratteristiche di fluorescenza col variare della concentrazione di ioni specifici; è in tal modo possibile misurare cambiamenti di pH, differenze di potenziale di membrana, concentrazioni del calcio intracellulare, del cAMP, della protein kinasi C, ecc. La disponibilità di sonde fluorescenti Ca^{2+} -sensibili rende oggi possibile

monitorizzare in continuo modificazioni dell'ordine di 20-50 nM del Ca^{2+} citosolico nella singola cellula o in monostrati confluenti.

Tensegrity e trasduzione meccanica

Anche al giorno d'oggi esistono uomini geniali, capaci di gettare le basi per le nuove idee che si svilupperanno nel futuro. È il caso di Donald E. Ingber, uno scienziato americano che ha formulato una nuova teoria sull'organizzazione dei tessuti biologici, raccogliendo i risultati del lavoro da lui stesso svolto nei vent'anni precedenti. L'ispirazione fondamentale nacque da un'inattesa commistione tra i due grandi interessi che Ingber coltivava fin dagli anni dei suoi studi universitari a Yale: la biologia e la scultura. E fu proprio dalla conoscenza delle teorie dell'architetto Buckminster Fuller (1895-1983) e del suo allievo scultore Kenneth Snelson (1927) che il giovane Ingber cominciò a intuire che «*la domanda su come si formano gli esseri viventi ha meno a che fare con la loro composizione chimica che con l'architettura*».

Da allora Ingber ha proposto un nuovo principio di organizzazione strutturale, la *tensegrity* (=integrità tensionale), che governa la modalità di organizzazione e integrazione di tutti i componenti dei tessuti biologici, dalle singole molecole agli organi. Il termine "*tensegrity*" esprime la caratteristica di un sistema complesso la cui stabilità deriva dall'equilibrio delle forze tensionali e compressive presenti al proprio interno. Tali sistemi sono stabili non tanto per la robustezza dei singoli componenti, ma a seguito della modalità con la quale lo stress meccanico è distribuito e bilanciato nell'intera struttura. In estrema sintesi si può dire che i componenti di una organizzazione complessa, sia essa una singola cellula o l'intero corpo umano, possono appartenere a due differenti categorie: la prima di queste è caratterizzata dall'esercitare una forza tensionale, la seconda invece ha la caratteristica di tollerare

e controbilanciare la compressione. In sostanza, il sistema si trova costantemente in uno stato di “pre-stress”, nel quale i componenti più rigidi e resistenti tollerano la compressione esercitata dai componenti più elastici e flessibili, che si trovano quindi in uno stato di tensione.

La prima, e forse più importante, conseguenza di questa organizzazione strutturale, è che una forza applicata a una estremità della struttura si propaga istantaneamente a tutto il resto della struttura stessa, modificando lo stato di stress complessivo, e quindi di equilibrio, al suo interno. Questo principio, se trasferito nel modello “cellula”, ha una fondamentale conseguenza, elegantemente dimostrata da Ingber in una serie di brillanti esperimenti *in vitro* e *in vivo*: l’applicazione di una forza (sia essa una trazione o una compressione) sulla membrana cellulare (= superficie esterna) viene istantaneamente propagata all’interno, fino a raggiungere il nucleo, con possibilità di modifica dei processi di trascrizione del DNA (= *mechanotransduction*, *trasduzione meccanica*). In altre parole, semplicemente modificando la forma della cellula è possibile attivare differenti programmi genetici.

È facile intuire le possibili implicazioni di tale principio; in linea teorica si potrebbe persino pensare ad applicazioni anti-tumorali semplicemente modificando il supporto fisico su cui una cellula si appoggia, accendendo e/o silenziando geni con la modifica della forma della cellula stessa. Donald Ingber ha fondato il *Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering* della Harvard University e non ci stupisce che oggi sia considerato una delle figure chiave in settori di punta come la biologia sistemica, l’architettura ecosostenibile e l’ingegneria bio-ispirata.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bajpai A, Li R, Chen W. The cellular mechanobiology of aging: from biology to mechanics. *Ann N Y Acad Sci* 2020 Nov 24. doi: 10.1111/nyas.14529.

Ferruzza S, Scarino ML, Rotilio G, et al. Copper treatment alters the permeability of tight junctions in cultured human intestinal Caco-2 cells. *Am J Physiol* 1999; 277: G1138-48.

Furrer P, Gurny R. Recent advances in confocal microscopy for studying drug delivery to the eye: concepts and pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 74: 33-40.

Giannakakis K, Feriozzi S, Perez M, Faraggiana T, Onetti Muda A. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3139-46.

Giannakakis K, Massella L, Grassetto D, Dotta F, Perez M, Onetti Muda A. Confocal microscopy of the skin in the diagnosis of X-linked Alport syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 208-11.

Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Yuan Hsin H, Ingber DE. Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. *Science* 2010; 328: 1662-8.

Ingber DE, Wang N, Stamenović D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep Prog Phys* 2014; 77: 046603.

Ingber DE. Tensegrity and mechanotransduction. *J Bodyw Mov Ther* 2008; 12: 198-200.

Ingber, DE. From cellular mechanotransduction to biologically inspired engineering. *Ann Biomed Eng* 2010; 38: 1148-61.

Mammoto A, Ingber DE. Cytoskeletal control of growth and cell fate switching. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 864-70.

Mammoto T, Ingber DE. Mechanical control of tissue and organ development. *Development* 2010; 137: 1407-20.

Onetti Muda A, Feriozzi S, Rahimi S, Ancarani E, Faraggiana T. Spatial arrangement of subepithelial deposits in lupus and nonlupus membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 85-91.

Onetti Muda A, Feriozzi S, Rahimi S, Faraggiana T. Spatial arrangement of IgA and C3 as a prognostic indicator of IgA nephropathy. *J Pathol* 1995; 177: 201-8.

Onetti Muda A, Paradisi M, Angelo C, Puddu P, Faraggiana T. Three-dimensional distribution of basement membrane components in dystrophic recessive epidermolysis bullosa. *J Pathol* 1996; 179: 427-31.

Onetti Muda A, Ruzzi L, Bernardini S, Teti A, Faraggiana T. Collagen VII expression in glomerular sclerosis. *J Pathol* 2001; 195: 383-90.

Paddock SW. Confocal laser scanning microscopy. *Biotechniques* 1999; 27: 992-1002.

Paddock SW. Principles and practices of laser scanning confocal microscopy. *Mol Biotechnol* 2000; 16: 127-49.

Perrone G, Gaeta LM, Zagami M, et al. In situ identification of CD44+/CD24- cancer cells in primary human breast carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e43110.

Titushkin IA, Shin J, Cho M. A New Perspective for Stem-Cell Mechanobiology: Biomechanical Control of Stem-Cell Behavior and Fate. *Crit Rev Biomed Eng* 2010; 38: 393-433.

Vukojevic V, Heidkamp M, Ming Y, Johansson B, Terenius L, Rigler R. Quantitative single-molecule imaging by confocal laser scanning microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 18176-81.

Zhang H, Landmann F, Zahreddine H, Rodriguez D, Koch M, Labouesse M. A tension-induced mechanotransduction pathway promotes epithelial morphogenesis. *Nature* 2011; 471: 99-105.

Zhang Y, Hu B, Dai Y, Yang H, Huang W, Xue X, Li F, Zhang X, Jiang C, Gao F, Chang J. A new multichannel spectral imaging laser scanning confocal microscope. *Comput Math Methods Med* 2013; 2013:890203.

Prof. Andrea Onetti Muda, Dipartimento di Medicina Diagnostica e di Laboratorio, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:
andrea.onettimuda@opbg.net

COVID 19: passato, presente e futuro

N. Cartabellotta

Il monitoraggio indipendente della Fondazione GIMBE conferma nella settimana 9-15 dicembre, rispetto alla precedente, una flessione dei nuovi casi (113.182 vs 136.493), a fronte di una riduzione di oltre 88 mila casi testati (462.645 vs 551.068) e di un rapporto positivi/casi testati stabile (24,5% vs 24,8%). Calano del 9,5% i casi attualmente positivi (667.303 vs 737.525) e, sul fronte degli ospedali, diminuiscono ricoveri con sintomi (27.342 vs 30.081) e terapie intensive (3.003 vs 3.345); in lieve riduzione anche i decessi (4.617 vs 4.879).

In dettaglio, rispetto alla settimana precedente, si registrano le seguenti variazioni:

- Decessi: 4.617 (-5,4%)
- Terapia intensiva: -342 (-10,2%)
- Ricoverati con sintomi: -2.739 (-9,1%)
- Nuovi casi: 113.182 (-17,1%)
- Casi attualmente positivi: -70.222 (-9,5%)
- Casi testati -88.423 (-16,1%)
- Tamponi totali: -162.837 (-12,9%)

I dati di questa settimana confermano il rallentamento del contagio, documentato dalla riduzione dell'incremento percentuale dei casi totali (6,4% vs 8,4% a livello nazionale,

registrata anche in tutte le Regioni) e dal numero dei nuovi casi settimanali (- 17,1%). Tuttavia, la netta riduzione di oltre 88 mila casi testati (-16,1%) e il rapporto positivi/casi testati stabile (Fig. 1) finiscono per sovrastimare gli effetti delle misure di mitigazione. La consistente e ingiustificata riduzione dell'attività di testing viene infatti registrata in tutte le Regioni, eccetto Veneto e Valle d'Aosta (Tab. 1).

Il bacino degli attualmente positivi si svuota molto lentamente e in 6 Regioni si registra addirittura un incremento rispetto alla settimana precedente (Tab. 1). In particolare, dopo il picco del 22 novembre (n. 805.947), i casi attualmente positivi sono diminuiti in 24 giorni del 20,8%, con una riduzione media giornaliera dello 0,9%: tuttavia con oltre 667 mila casi attualmente positivi risulta al momento impossibile riprendere qualsiasi attività di tracciamento. Sicuramente le misure restrittive introdotte dal DPCM 3 novembre 2020 hanno frenato la diffusione del contagio ma la lenta e irregolare discesa della curva, unita ad un rapporto positivi/casi testati stabile da tre settimane, suggeriscono che le misure di mitigazione abbiano ormai dato il massimo risultato e ora, con le progressive riaperture, verosimilmente la curva prima rallenterà la sua discesa per poi tornare inesorabilmente a salire.

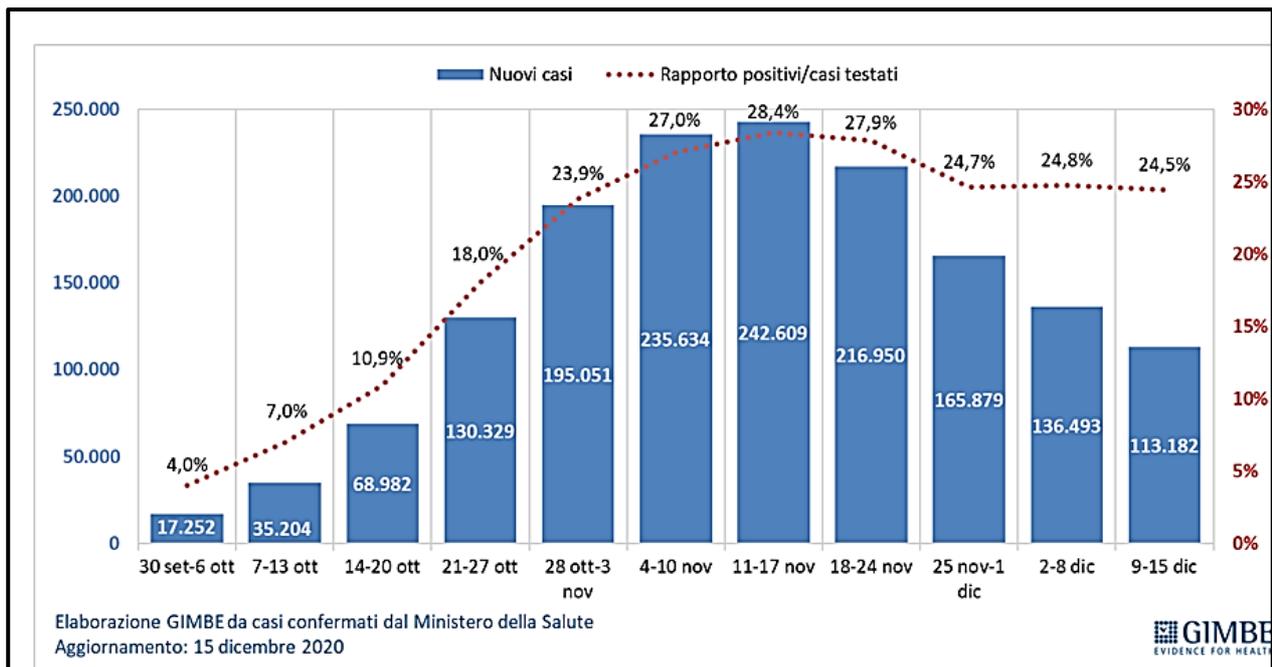


Fig. 1: Trend settimanale dei nuovi casi e del rapporto positivi/casi testati.

Regione	Casi attualmente positivi per 100.000 abitanti	Incremento % casi	Casi testati per 100.000 abitanti	Rapporto positivi/casi testati	Posti letto in area medica occupati da pazienti COVID-19	Posti letto in terapia intensiva occupati da pazienti COVID-19
Abruzzo	1.103	5,4%	555	22,9%	40%	31%
Basilicata	1.094	4,9%	974	8,2%	23%	13%
Calabria	468	6,7%	666	9,8%	36%	14%
Campania	1.555	4,9%	1.180	12,1%	37%	20%
Emilia Romagna	1.449	7,5%	741	31,1%	50%	28%
Friuli Venezia Giulia	1.475	13,3%	1.232	32,3%	51%	32%
Lazio	1.433	6,8%	896	17,1%	45%	34%
Liguria	523	3,5%	480	25,1%	46%	33%
Lombardia	754	3,4%	523	27,9%	38%	51%
Marche	780	7,2%	899	17,3%	39%	40%
Molise	870	7,0%	1.557	7,9%	27%	24%
Piemonte	1.170	4,2%	873	19,8%	65%	42%
Prov. Aut. Bolzano	2.001	5,4%	605	43,1%	41%	31%
Prov. Aut. Trento	500	8,2%	601	43,9%	68%	59%
Puglia	1.297	12,7%	635	32,8%	44%	41%
Sardegna	938	7,9%	1.155	10,3%	34%	32%
Sicilia	719	9,0%	704	18,9%	29%	23%
Toscana	436	3,4%	619	16,0%	23%	37%
Umbria	517	4,2%	624	19,5%	38%	35%
Valle D'Aosta	419	2,1%	612	18,1%	42%	18%
Veneto	1.889	15,1%	727	72,5%	45%	35%
ITALIA	1.106	6,4%	766	24,5%	42%	35%

Nota: nelle prime 4 colonne rosso e verde indicano rispettivamente una performance regionale in peggioramento, o in miglioramento, rispetto alla settimana precedente; nelle ultime 2 colonne rosso e verde indicano il superamento, o meno, della soglia di saturazione del 40% per l'area medica e del 30% per le terapie intensive (dati Agenas).

GIMBE EVIDENCE FOR HEALTH

Tab. 1: Indicatori regionali settimana 9-15 dicembre.

Anche sul fronte ospedali l'entità del rallentamento non lascia spazio a «grandi entusiasmi». Il picco della seconda ondata per i ricoverati con sintomi è stato raggiunto il 23 novembre (n. 34.697) e in 22 giorni si è ridotto del 26,9%, quello delle terapie intensive il 25 novembre (3.848) e in 20 giorni si è ridotto del 28,1%. «Peraltro non è possibile definire quanto la ridotta pressione

su ricoveri e terapie intensive sia un effetto delle misure di contenimento e quanto dipenda invece dall'elevato tasso di mortalità dei pazienti ospedalizzati. In ogni caso, la soglia di occupazione da parte di pazienti COVID supera il 40% nei reparti di area medica in 10 Regioni e oltre il 30% nelle terapie intensive in 14 Regioni (Fig. 2 e 3).

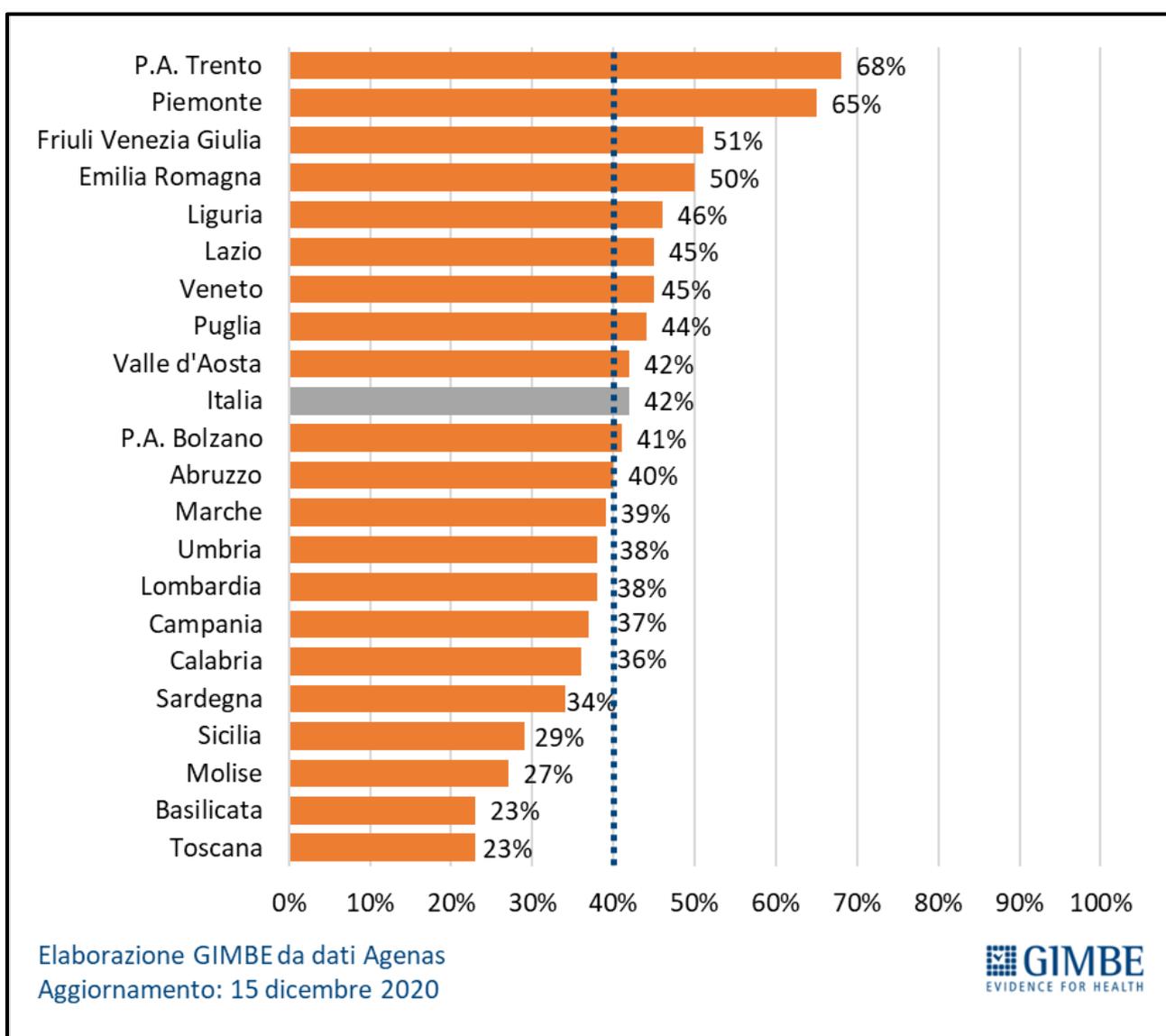


Fig. 2: Posti letto Area Medica occupati da pazienti COVID-19.

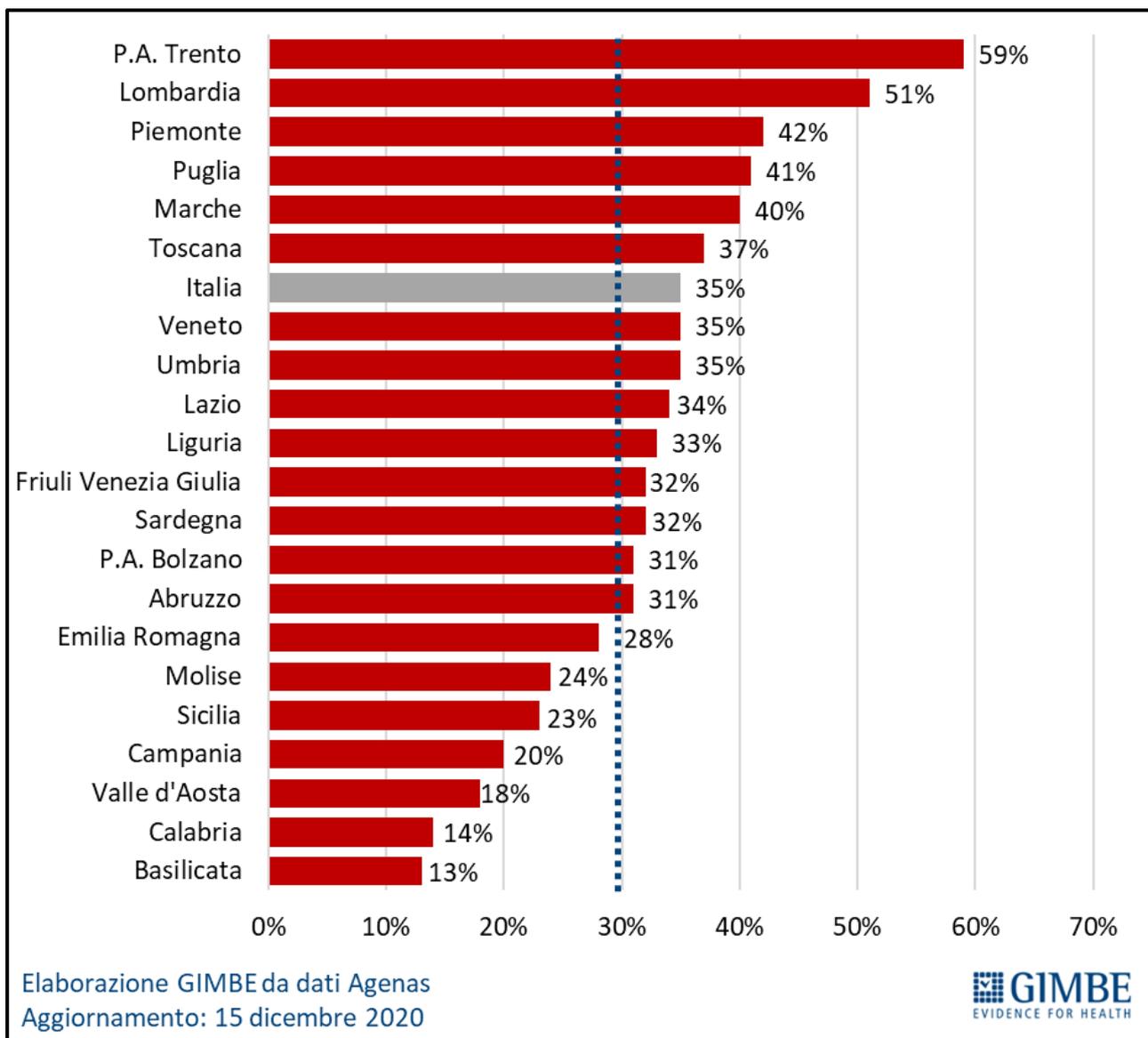


Fig. 3: Posti letto Terapia Intensiva occupati da pazienti COVID-19.

Infine, continua inesorabilmente a salire il numero dei decessi: 4.617 morti nell'ultima settimana, oltre 20.000 nell'ultimo mese e più di 31.000 quelli della seconda ondata dal 1 settembre (Fig. 4). Questi numeri - che catapultano l'Italia al primo posto in Europa

per decessi totali da COVID-19 (n. 65.857) e per tasso di letalità (3,5%) - stridono molto con le parole del premier Conte secondo cui *"Con misure calibrate e ben circoscritte stiamo reggendo bene questa seconda ondata"*.

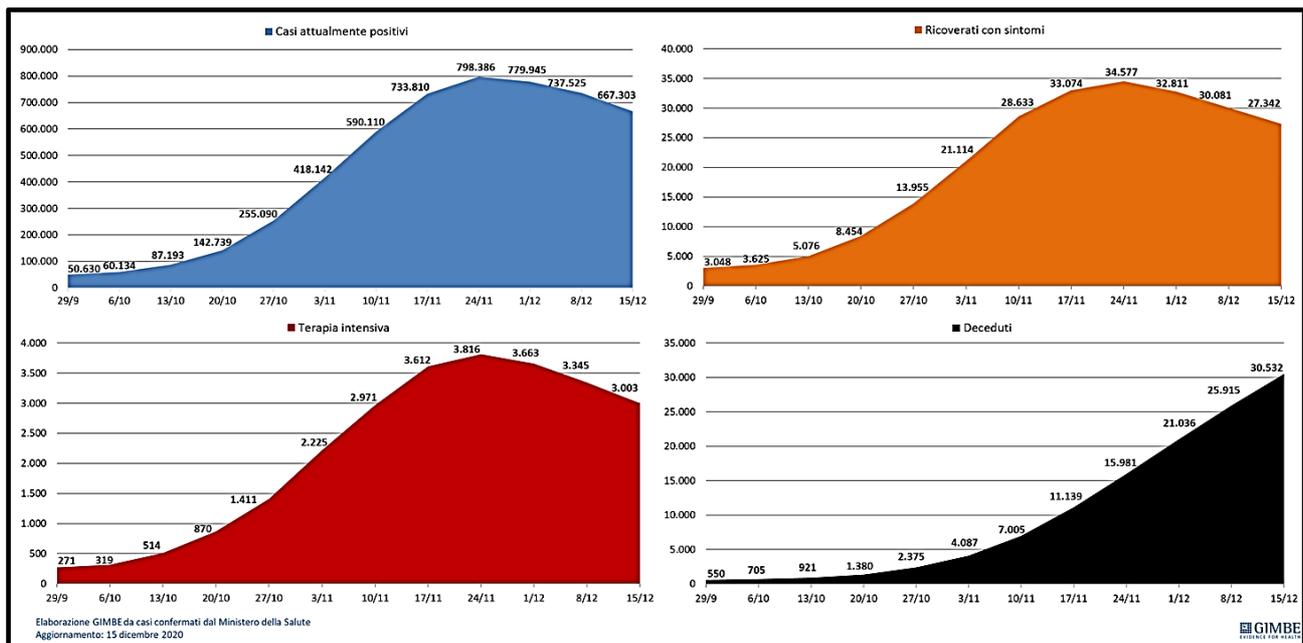


Fig. 4: Trend settimanale di casi attualmente positivi, ricoveri con sintomi, terapie intensive e deceduti.

Nell'imminenza delle festività natalizie a fronte di dati tutt'altro che tranquillizzanti, le (in)decisioni politiche continuano ad essere condizionate conflitti istituzionali, compromessi partitici e reazioni emotive, piuttosto che essere informate da un piano strategico per tutelare la salute, sostenere concretamente l'economia e gestire le conseguenze sociali della pandemia. In altre parole, se è doveroso il continuo appello alla responsabilità civica delle persone chiamate a non abbassare la guardia in alcun modo, Governo e Regioni devono ammettere che, dopo gli estenuanti tentennamenti di ottobre nell'introdurre le restrizioni, le hanno poi allentate troppo frettolosamente, senza attendere una flessione significativa dei contagi, né un consistente svuotamento degli ospedali.

In questo scenario la serrata di Natale è l'unica possibilità per non affacciarsi al nuovo anno con ospedali ancora saturi e servizi sanitari che rischiano di andare in tilt per la coincidenza tra riapertura delle scuole, picco dell'influenza e avvio della campagna di vaccinazione anti-COVID. Non è più il tempo di giocare con i colori disorientando la popolazione, ormai stremata psicologicamente ed economicamente dal continuo e imprevedibile tira e molla sino all'ultimo minuto: Governo e Regioni non possono limitarsi a temere la terza ondata, devono arginarla.

Dott. Nino Cartabellotta, Presidente Fondazione GIMBE, Bologna

Per la corrispondenza: info@gimbe.org

Il ritorno della gotta. Tra storia e attualità

G. Minisola

Cenni storici

Secondo l'ultima e recente (2019) classificazione delle malattie reumatologiche, la gotta (acuta e cronica, inclusa la tofacea) rientra nel gruppo delle artropatie da microcristalli; di tale gruppo fanno parte anche le artropatie da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio, di fosfato basico di calcio e di altri microcristalli (come, ad esempio, ossalato di calcio).

Sotto il profilo dell'inquadramento nosografico, la storia della gotta inizia nel 1961, quando Daniel McCarty e Joseph Lee Hollander dimostrarono la presenza di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale di pazienti gottosi¹.

Tuttavia, la gotta è una malattia storica la cui prima identificazione sembra risalire agli antichi Egizi intorno al 2500 AC. Successivamente viene descritta da Ippocrate, Marco Valerio Marziale, Celio Aureliano, Sorano di Efeso e Areteo di Cappadocia. Ippocrate (V° sec. AC) notava che gli eunuchi non ammalano di gotta, mentre gli uomini ammalano dopo la pubertà e le donne dopo la menopausa, Marco Valerio Marziale tratteggiava nelle sue commedie le caratteristiche del gottoso, Celio Aureliano (I° sec. DC) ipotizzava un rapporto tra gotta ed eccessi nel mangiare e nel bere, Sorano di Efeso (II° sec. DC) supponeva una possibile trasmissione della gotta da una generazione all'altra e Areteo di Cappadocia (II° sec. DC) descriveva l'attacco acuto di gotta.

La gotta è stata sempre considerata una malattia prerogativa delle classi abbienti

(*morbus dominorum*) e molte sono le personalità malate di gotta, tra cui re, imperatori, papi (per almeno 16 di essi è stata storicamente accertata la malattia), comandanti, politici, artisti, scrittori, filosofi e scienziati.

Il gottoso è classicamente rappresentato in numerose stampe del passato in sovrappeso, con una bottiglia di vino in mano e in compagnia femminile, a sottolineare la sua forte propensione verso i piaceri di tavola e di letto.

Fino al XIX° secolo i medici hanno pensato che la malattia fosse da attribuire ad abbondanti libagioni e a smodati e incontenibili appetiti sessuali; ritenevano, inoltre, che gli attacchi dolorosi all'alluce dipendessero da traumatismi collegati a una sfrenata e imprudente attività sessuale. Ciò poteva essere causa di imbarazzo per i numerosi papi che hanno sofferto di gotta, specie per quelli non accreditati di una vita poco morigerata.

La relazione tra iperuricemia e gotta fu documentata per la prima volta nel XIX° secolo da Alfred Baring Garrod, che dimostrò depositi di cristalli di urato monosodico su un filo di lino tenuto immerso nel sangue acidificato (il cosiddetto "metodo del filo")².

Quanto alla cura, si è brancolato nel buio per moltissimi anni. A Costantinopoli, al tempo del Sacro Romano Impero, si scoprì che l'estratto del colchico, una pianta adoperata per preparare clisteri lassativi, era utile per controllare la sintomatologia degli attacchi acuti di gotta, ma non si poteva immaginare che l'effetto dipendesse da una

sostanza contenuta nella pianta e oggi nota come colchicina. Si pensava invece che il miglioramento fosse dovuto all'effetto depurativo del lassativo e, pertanto, i gottosi sono stati a lungo curati con abbondanti e ripetuti clisteri. Solo verso la metà dell'ottocento si comprese l'effetto antinfiammatorio della colchicina che da allora viene impiegata con successo per il trattamento degli attacchi acuti di gotta.

Si dovrà invece attendere la metà del secolo scorso per disporre dell'allopurinolo, un farmaco in grado di diminuire la produzione di acido urico e, quindi, di tenere sotto controllo l'iperuricemia. Questa, è bene sottolinearlo ancora una volta, non si identifica con la gotta, ma costituisce la condizione dismetabolica facilitante e promuovente l'insorgenza della malattia.

La gotta oggi non è più appannaggio di pochi ricchi: le condizioni di vita migliorate e un'alimentazione diffusamente scorretta hanno favorito l'aumento dei casi di gotta che da malattia aristocratica del passato è oggi divenuta una malattia molto democratica e popolare, in continua e costante crescita, favorita anche dall'uso di diuretici.

Nel corso degli anni la malattia ha subito non solo una trasformazione "sociale", ma è cambiata anche sul piano clinico: alla sede classica, l'alluce, si sono aggiunte altre articolazioni degli arti e non sempre i classici segni dell'infiammazione sono violenti ed evidenti, come descritti in passato, ma possono essere sfumati e poco chiari, creando per il clinico problemi interpretativi e diagnostici.

Recentemente è stato accertato che l'iperuricemia non è solo una condizione tipicamente associata alla gotta, ma è anche di per sé un importante fattore di rischio per

mortalità e patologie cardiovascolari e renali, anche in assenza di gotta. Inoltre, il crescente numero di soggetti con iperuricemia e gotta è associato a un significativo incremento dei costi sociali, assistenziali e di ospedalizzazione per tali condizioni³.

La gotta oggi

La gotta (o iperuricemia cronica con depositi di urato) è una malattia dismetabolica caratterizzata da iperuricemia, aumento della quantità di acido urico presente nell'organismo, precipitazione di microcristalli di urato monosodico in sede articolare ed extra-articolare, reazione infiammatoria alla precipitazione dei microcristalli, nefropatia e possibile formazione di tofi⁴.

Si distingue una forma primaria, se dipendente da un errore metabolico congenito, e una secondaria, se imputabile a malattie acquisite o all'assunzione di farmaci.

L'iperuricemia isolata non coincide con la gotta giacché la prima non è necessariamente associata al quadro clinico della malattia consistente di artropatia, tofi e nefropatia.

La gotta è una malattia sottodiagnosticata e sottotrattata nonostante sia molto più diffusa del passato in ragione dei cambiamenti epidemiologici e demografici della popolazione.

Il rinnovato interesse per questa malattia, che è la più comune forma di artrite degli adulti specie negli uomini sopra i 40 anni, è testimoniato dal numero crescente di pubblicazioni sull'argomento indicizzate su PubMed (Fig. 1)⁵.

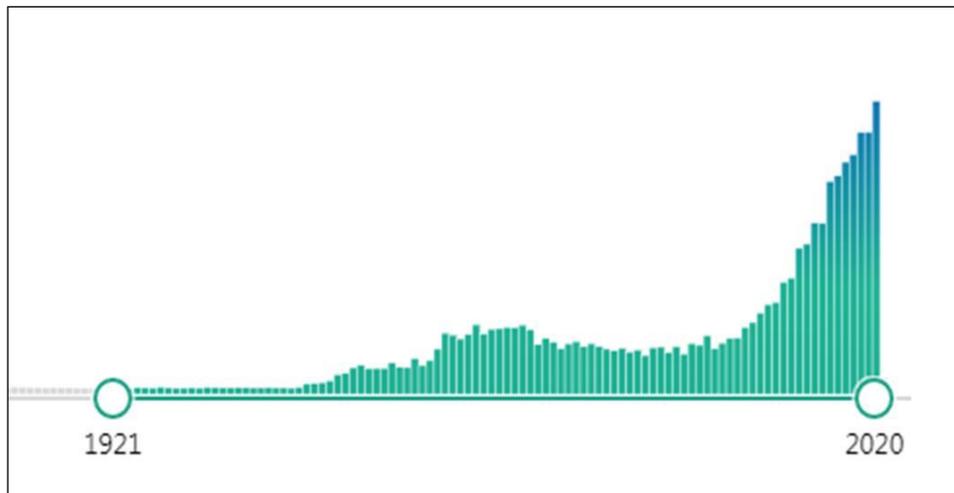


Fig. 1: Cronoandamento delle Pubblicazioni sulla Gotta (PubMed)

La prevalenza della gotta e dell'iperuricemia sono aumentate notevolmente in Italia e nel mondo negli ultimi anni. L'aumento segue nei due sessi la progressione dell'età⁶.

La storia naturale della gotta si sviluppa classicamente in quattro fasi successive:

- 1) iperuricemia asintomatica
- 2) attacchi di artrite acuta, di frequenza, intensità e durata variabili
- 3) intervalli intercritici tra gli attacchi di artrite acuta, sempre più brevi con l'evolversi della malattia
- 4) gotta cronica associata ad artropatia, a nefropatia e a possibili tofi.

Pur essendo una patologia prevalente nel sesso maschile, si è registrato negli ultimi anni un progressivo aumento della sua diffusione anche tra le donne sia in menopausa che in età più giovane, verosimilmente a causa di comportamenti e stili di vita in grado di influenzare il metabolismo dell'acido urico.

La gotta esordisce in genere tra i 30 e i 60 anni, inizialmente con un attacco acuto, e tende successivamente a diventare cronica. Più della metà dei pazienti che hanno un primo attacco acuto di gotta ne sviluppa poi un secondo nel giro di un anno.

Durante l'età fertile, le donne sono molto meno colpite rispetto agli uomini; dopo la menopausa, invece, il divario tra i due sessi tende a diminuire, facendo ipotizzare l'esistenza di meccanismi di regolazione di tipo ormonale.

La gotta ha un carattere familiare e sono molti i gottosi che hanno parenti affetti dalla stessa patologia.

Oltre alla familiarità, esistono diversi fattori di rischio concomitanti e predisponenti: insufficienza renale, obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia, utilizzo di farmaci che possono aumentare l'uricemia (come i diuretici), alimentazione sbagliata e consumo di bevande alcoliche, superalcoliche e contenenti fruttosio⁷.

La gotta è una malattia caratterizzata da iperuricemia e da episodi ricorrenti di dolore articolare (molto) acuto, dovuti all'infiammazione provocata dal deposito di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni, nei tendini e nei tessuti circostanti. Le sedi più frequentemente colpite sono la prima metatarsofalangea, il ginocchio, la caviglia, il tarso, le articolazioni delle mani e il gomito.

L'acido urico è prodotto nei processi di trasformazione delle proteine. Quando, per motivi diversi, la sua eliminazione con le

urine si riduce e/o aumenta la sua produzione, si verifica un incremento della sua concentrazione nel sangue (iperuricemia). Essendo scarsamente solubile, l'acido urico può precipitare formando cristalli; quando ciò avviene nelle articolazioni si attiva un processo infiammatorio causa di dolore, rossore, tumefazione e limitazione funzionale.

Gli iperproduttori eliminano >800 mg di acido urico nelle 24 ore; gli ipoescretori, nello stesso intervallo di tempo, eliminano <800 mg di acido urico. La possibilità di differenziare gli iperproduttori dagli ipoescretori può essere utile al fine di definire la terapia farmacologica più appropriata.

La fisiopatologia dell'attacco acuto di gotta prevede l'attivazione del complemento e dell'inflammasoma NLRP3, cui fanno seguito fagocitosi dei cristalli, lisi cellulare e rilascio di numerosi mediatori della flogosi; tra questi, un ruolo di primo piano è svolto dall'interleuchina-1.

Spesso l'attacco acuto si verifica di notte o alle prime ore del mattino. Generalmente i sintomi si manifestano improvvisamente e si intensificano rapidamente, nell'arco di un paio d'ore, per poi diminuire e/o scomparire nel giro di pochi giorni, di solito entro due settimane. L'articolazione interessata è calda, arrossata, tumefatta, intensamente dolente; può coesistere prurito (Fig. 2). Gli attacchi, inizialmente monoarticolari e successivamente oligo o poliarticolari, sono talvolta associati a rialzo febbrile e intervallati da periodi intercritici pauci o asintomatici di durata variabile. Alla fine dell'attacco acuto la cute corrispondente e adiacente alla/e sede/i interessata/e può desquamarsi. Gli attacchi di gotta sono generalmente più frequenti nell'anno successivo al primo episodio.

A prescindere dalla predisposizione individuale, sono noti fattori scatenanti l'attacco acuto di gotta, come traumi e attività fisica eccessiva (Tab. 1).



Figura 2: Tipico attacco acuto di gotta in corrispondenza della prima

EVENTI SCATENANTI L'ATTACCO ACUTO DI GOTTA

- Ingestione di alcool
- Iperalimentazione
- Dieta ricca di purine
- Emorragia
- Esercizio fisico eccessivo
- Traumi
- Farmaci (diuretici, eparina, ciclosporina,)
- Disidratazione
- Infezioni
- Terapia radiante
- Interventi chirurgici (3-5 giorni dopo)

Tabella 1: L'attacco acuto di gotta avviene spesso in modo capriccioso e indipendentemente dalle circostanze riportate in tabella⁴.

Anche se l'iperuricemia può manifestarsi in maniera acuta e improvvisa (attacchi artritici acuti), per la sua natura cronica tende a evolvere in maniera silente e subdola verso un quadro clinico gottoso contrassegnato da artrite acuta, subacuta o cronica, nefrolitiasi e nefropatia.

Quando la malattia diventa cronica, i sintomi diventano persistenti e aumenta la possibilità di danni permanenti legati alla formazione di tofi, piccoli noduli di colore giallastro contenenti aggregati di acido urico, localizzati solitamente in corrispondenza di dita, orecchio, e tessuto sottocutaneo.

L'impegno renale è molto frequente nei gottosi. Si manifesta sotto forma di nefropatia uratica (o rene gottoso), nefropatia da acido urico e nefrolitiasi. La nefropatia uratica è un esito tardivo della malattia ed è dovuta alla deposizione di cristalli di urato monosodico nell'interstizio; può portare all'insufficienza renale. La nefropatia da acido urico è una forma reversibile di insufficienza renale in corso di gotta secondaria all'impiego di dosi elevate di chemioterapici. La nefrolitiasi correla con l'entità dell'uricuria ed è molto più frequente rispetto alla popolazione sana.

La diagnosi della malattia, non sempre facile, si basa su una corretta analisi della storia clinica del paziente e su una serie di esami di laboratorio.

La diagnosi di certezza fonda sul riscontro di tofi e di cristalli di urato monosodico nel liquido articolare e nei tofi. I tipici cristalli di urato monosodico, visibili mediante osservazione al microscopio a luce polarizzata, sono aghiformi, intra ed extracellulari, con forte birifrangenza negativa (Fig. 3). La loro individuazione consente di escludere altre cause di artrite.

La diagnosi presuntiva fonda sulla presenza della caratteristica triade di:

- iperuricemia
- artrite monoarticolare acuta

- risposta clinica alla terapia con colchicina, consistente in risoluzione completa dei sintomi entro 48 ore e assenza di nuovi episodi per una settimana.

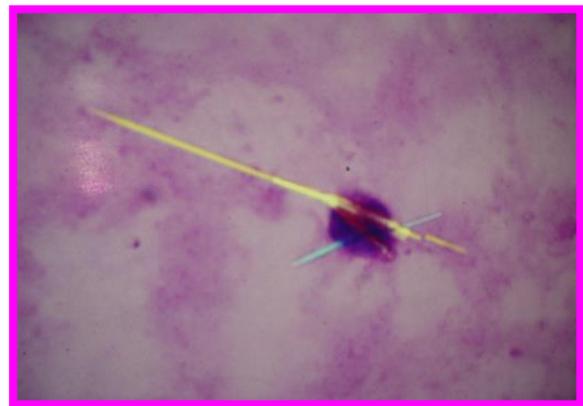
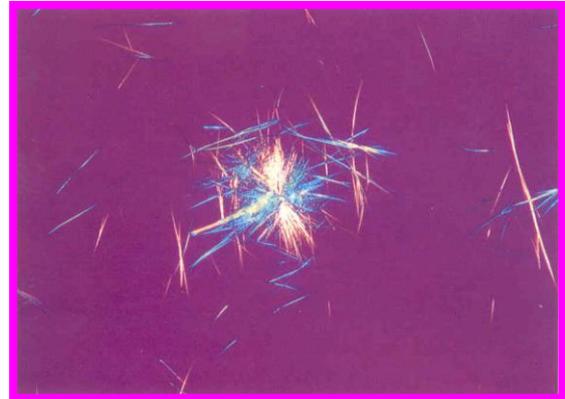


Figura 3: Tipici cristalli di urato monosodico aghiformi con forte birefrangenza negativa. Nell'immagine in alto un deposito intra-articolare di cristalli agglomerati; nell'immagine in basso due cristalli stanno "trafiggendo" un leucocita intra-articolare durante un attacco acuto di gotta.

Nelle fasi iniziali della malattia non si evidenziano anomalie radiografiche, mentre nella fase dell'artrite acuta la radiologia tradizionale può evidenziare la tumefazione dei tessuti molli.

Dopo alcuni attacchi acuti possono comparire erosioni ossee accompagnate da una reazione osteoproduttiva. Più tardive sono le anomalie ossee indicative di depositi tofacei; esse sono asimmetriche e localizzate nelle articolazioni precedentemente e ripetutamente interessate da attacchi acuti.

L'ecografia, una metodica diagnostica di recente impiego nella gotta, consente di evidenziare depositi articolari di acido urico che danno immagini caratteristiche (doppio contorno, tempesta di neve) (Fig. 4).

Obiettivi del trattamento sono il controllo dei sintomi dell'attacco acuto, la sua prevenzione e il mantenimento di livelli di acido urico nella norma ($\leq 6,0$ mg/dl).

I FANS tradizionali, i COXIB e la colchicina per via orale costituiscono il trattamento di elezione per il trattamento dell'attacco acuto di gotta, in associazione a riposo.

Se il trattamento non è intrapreso immediatamente, la sintomatologia può protrarsi invariata per più giorni. Quando i sintomi sono scomparsi, il farmaco utilizzato può essere somministrato, a dosi ridotte, per altri tre giorni.

I FANS tradizionali e i COXIB devono essere impiegati alla dose massima giornaliera prevista per il singolo prodotto, la loro azione anti-infiammatoria è aspecifica e il trattamento deve essere attuato tenendo conto del loro profilo di sicurezza, specie gastrointestinale.

La colchicina, disponibile in granuli da 1 mg per via orale, deve essere impiegata il più precocemente possibile alla dose di 1 mg ogni due-tre ore fino a un massimo di 6 mg al giorno. Se il trattamento viene iniziato in ritardo può risultare meno efficace. Il

farmaco viene interrotto quando cessa la sintomatologia.

La colchicina agisce inibendo numerose funzioni leucocitarie indispensabili per la fagocitosi dei cristalli di urato monosodico da parte dei leucociti del liquido sinoviale.

La tollerabilità della colchicina è soggetta ad ampia variabilità individuale. Gli effetti collaterali più frequenti sono la nausea, il vomito e la diarrea; quest'ultima obbliga alla sospensione del farmaco. Solitamente il dosaggio massimo non viene raggiunto per la comparsa di diarrea.

La mancata risposta al trattamento con colchicina (fatti salvi i casi in cui viene sospeso precocemente per intolleranza) mette in dubbio la diagnosi di gotta.

I glucocorticoidi per via orale, a dosi variabili da caso a caso, sono riservati ai pazienti nei quali FANS tradizionali, COXIB e colchicina sono inefficaci o controindicati per ragioni di sicurezza o per intolleranza.

Le iniezioni intra-articolari o intrabursali di cortisone (desametasone, metilprednisolone con lidocaina, triamcinolone acetonide), precedute da aspirazione del liquido sinoviale, possono risultare estremamente efficaci. Le iniezioni intra-articolari di steroide devono essere limitate a una-due sedi e risultano tanto più efficaci quanto più prontamente eseguite.

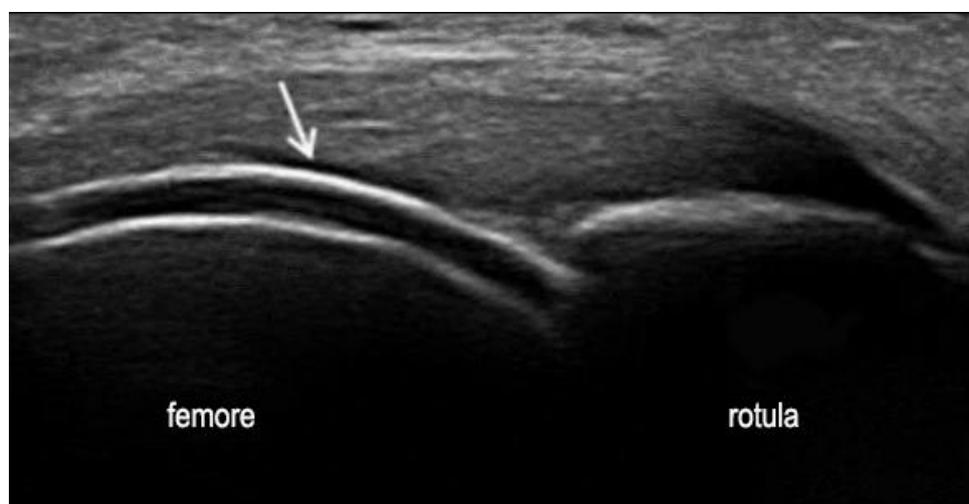


Figura 4: Immagine del "doppio contorno" (freccia) da deposito di urato monosodico sulla superficie cartilaginea.

È stata evidenziata la particolare efficacia sulla sintomatologia dell'attacco acuto di gotta di farmaci biotecnologici in grado di neutralizzare l'interleuchina-1.

Il trattamento con ipouricemizzanti (uricoinibitori o uricosurici) non va sospeso se era già in atto all'inizio dell'attacco acuto.

Il rischio di ulteriori attacchi di gotta può essere ridotto mediante la somministrazione per periodi prolungati di basse dosi giornaliere profilattiche di FANS tradizionali, COXIB o colchicina, in aggiunta alla terapia ipouricemizzante.

L'uso dei predetti farmaci a scopo profilattico di ulteriori attacchi permette di instaurare, dopo un paio di settimane dalla fine dell'attacco, la terapia ipouricemizzante nei casi precedentemente non trattati con uricoinibitori o uricosurici. L'impiego protratto e profilattico della colchicina alla dose di 1 mg al giorno non è generalmente associato alla comparsa di eventi avversi gastrointestinali.

Superato l'attacco acuto, e non mentre è in corso, dovrà essere intrapreso un percorso terapeutico finalizzato a ottenere valori di uricemia persistentemente $\leq 6,0$ mg/dl, per agevolare la dissoluzione dei cristalli di urato monosodico e prevenire la formazione di nuovi cristalli e di tofi.

Il monitoraggio dell'uricemia è essenziale per verificare l'efficacia della terapia ipouricemizzante, per garantire che l'obiettivo terapeutico di valori di uricemia $\leq 6,0$ mg/dl venga raggiunto e per verificare nel tempo l'aderenza al trattamento.

Il trattamento ipouricemizzante viene generalmente effettuato con l'allopurinolo, da iniziare a basse dosi (100 mg al giorno), per raggiungere progressivamente e se necessario la dose giornaliera di 300 mg. L'allopurinolo viene metabolizzato a ossipurinolo, metabolita attivo che viene eliminato dal rene; pertanto è opportuno che il farmaco non venga utilizzato in caso di insufficienza renale.

Nei casi di intolleranza all'allopurinolo o quando questo non consenta di ottenere una riduzione dell'uricemia ≤ 6 mg/dl, è possibile ricorrere al febuxostat (80-120 mg al giorno), un potente inibitore selettivo, non purinico, della xantina-ossidasi.

A differenza dell'allopurinolo e del suo metabolita attivo ossipurinolo, il febuxostat non è un analogo delle purine e, pertanto, inibisce soltanto la xantina-ossidasi e non altri enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine e delle pirimidine.

Febuxostat, inoltre, viene metabolizzato principalmente a livello epatico mediante glucuronidazione e presenta una doppia via di eliminazione, epatica e renale. Ciò consente di impiegarlo senza dover prevedere aggiustamenti posologici anche nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e negli anziani.

Recentemente, tuttavia, l'impiego di febuxostat è stato associato a un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, compresa quella cardiovascolare; pertanto, il suo impiego deve avvenire con cautela⁹.

Come per l'allopurinolo, anche per il febuxostat va considerata la possibilità di un'interazione con la 6-mercaptapurina e l'azatioprina in ragione della metabolizzazione di questi farmaci attraverso la xantina-ossidasi.

Anche gli uricosurici sono utili per ridurre i livelli di uricemia. I pazienti nei quali si rivelano più efficaci sono quelli di età < 65 anni, con una buona funzione renale (filtrato glomerulare > 60 ml/min), senza nefrolitiasi (la formazione di calcoli è facilitata dal transito di urine ricche di acido urico) e che non assumono aspirina a basse dosi (l'aspirina interferisce con l'efficacia degli uricosurici, inibendo l'eliminazione dell'acido urico).

Gli uricosurici sono controindicati se l'eliminazione quotidiana di acido urico è > 800 mg. Durante il loro impiego è bene assicurare un buon flusso urinario e l'alcalinizzazione delle urine (mediante la

piperazina alla dose massima giornaliera di 240 mg per via orale), al fine di ridurre il rischio di nefropatia gottosa e nefrolitiasi.

L'impiego degli uricosurici è controindicato in corso di attacco acuto di gotta e può essere intrapreso progressivamente dopo almeno quindici giorni dalla fine.

Il successo che si consegue con la terapia ipouricemizzante permette di evitare regimi dietetici rigidi che prevedano una drastica riduzione dell'apporto purinico.

Poiché l'iperuricemia e la gotta cronica sono generalmente asintomatiche, l'aderenza al trattamento ipouricemizzante è scarsa⁸.

Il trattamento dell'iperuricemia e della gotta non può comunque prescindere da stili di vita e comportamenti alimentari corretti (Tab. 2, 3, 4).

Occorre evitare alimenti ricchi di purine, quali animelle, fegato, rene, frutti di mare, acciughe, sardine, asparagi, funghi, piselli e fagioli. Ed è altresì necessario evitare bevande edulcorate con fruttosio o alcoliche perché possono scatenare l'attacco acuto. L'alcol, in particolare, aumenta la produzione di acido lattico, che riduce l'escrezione renale di acido urico, e accelera la degradazione dell'ATP, aumentando la sintesi di purine e urato.

In caso di eccesso ponderale, frequente nei gottosi, la riduzione graduale e controllata del peso contribuisce non solo alla normalizzazione di uricemia e uricuria, ma anche al controllo di altre condizioni dismetaboliche spesso presenti.

ALIMENTI CONSIGLIATI

- Latte scremato (di vacca o di capra), yogurt, latticini, formaggi freschi e poco grassi (mozzarella, scamorza, fior di latte, fontina, bel paese, pastorello, robiola), burro e uova.
- Pane abbrustolito, grissini, gallette, biscotti, fette biscottate, pane integrale.
- Minestre di riso (o pasta, semolino, fiocchi d'avena) preferibilmente semiliquide (con brodo vegetale o zuppa di verdura fresca).
- Riso o pasta asciutta (condimento a base di olio crudo, burro e formaggio parmigiano).
- Patate, carote, cavoli, sedano rape, barbabietole, cicoria, coste, cetrioli, insalata riccia, scarola, cipolle, fagiolini, zucchini, carciofi, finocchi, pomodori, lattuga, legumi freschi.
- Agrumi in genere, ciliegie, pesche, albicocche.
- Marmellate, non eccessivamente zuccherate, gelatine di frutta, miele.
- Ammessi aglio, prezzemolo, basilico, rosmarino, origano.
- Acque oligominerali alcaline (fino a 2-3 litri al giorno, specie in presenza di calcolosi renale), possibilmente addizionate di abbondante succo di limone.

Tabella II: Per condire usare olio extravergine d'oliva, preferibilmente crudo⁴.

ALIMENTI DA CONSUMARE CON MODERAZIONE

- Carne (manzo, pollo, coniglio), non oltre 100 g al giorno, magra, lessata e senza brodo; (nella preparazione del lesso mettere la carne in acqua fredda in modo da agevolare il passaggio nel brodo delle sostanze da evitare).
- Pesce magro (sogliola, nasello, dentice, triglia, branzino, spigola, orata, trota) lessato e condito con olio d'oliva e limone.
- Fagioli secchi e freschi, carciofi sott'olio, sott'aceti, funghi freschi, conserve di pomodoro, marmellate di frutta molto dolci, canditi, dolciumi.
- Vini leggeri asciutti.
- Tè leggero (5%), caffè leggero (meglio decaffeinato), infusi aromatici.

Tabella III: È bene associare quotidianamente una terapia idropinica, come riportato nella tabella 2⁴.

ALIMENTI SCONSIGLIATI

- Animelle, cervella, fegato, trippa, rognoni, carni di maiale, oca, anatra, selvaggina, cacciagione stagionata, piccione.
- Insaccati (salsicce, zampone, cotechino) e salumi vari.
- Pesci grassi (salmone, anguilla, palombo, tinca, carpa) e pesci salati (aringhe, sardine, acciughe, stoccafisso, baccalà).
- Crostacei (aragosta, gamberi, scampi).
- Molluschi (calamari, polipi, seppie).
- Frutti di mare (ostriche, vongole e cozze).
- Caviale.
- Alimenti conservati in genere.
- Brodi di carne ristretti, estratti di carne, carni in umido.
- Formaggi fermentati e piccanti (gorgonzola, pecorino, parmigiano, provolone).
- Formaggi molto grassi (caciocavallo, mascarpone, groviera, emmenthal).
- Uova fritte.
- Oli cucinati, grassi animali cotti e crudi (strutto e lardo).
- Fritture in genere, salse piccanti, sughi con spezie ed elementi molto aromatici.
- Maionese, mostarda, senape, zafferano, paprica, pepe e noce moscata.
- Lenticchie, piselli, spinaci, cavolfiore, asparagi, funghi secchi, tartufi, peperoni, melanzane.
- Frutta secca, castagne, datteri, frutti oleosi (noci, nocciole, mandorle).
- Frutta fresca (tranne quella permessa e riportata in tab. 2).
- Caffè forte, tè forte, cacao, cioccolato.
- Vini forti e dolci, birra, liquori, aperitivi, bevande edulcorate con fruttosio.

Tabella IV: Non usare il dado e non fare uso eccessivo di sale da cucina, sia nella cottura degli alimenti, sia come condimento di pietanze⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med* 1961; 54: 452-60.
2. Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo* 2012; 63: 199-206.
3. Degli Esposti L, Desideri G, Saragoni S, Buda S, Pontremoli R, Borghi C. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 951-61.
4. Minisola G. Gotta. In: Negri M. *Terapia Medica*. Torino: UTET, 2011; 1203-8.
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
6. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 694-700.
7. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50S: S11-S16.
8. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 437-43.
9. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200-10.

Prof. Giovanni Minisola, Presidente Emerito della Società Italiana di Reumatologia - Milano; Primario Emerito di Reumatologia dell'Ospedale San Camillo e Direttore Scientifico della Fondazione "San Camillo-Forlanini" - Roma

Per la corrispondenza:
gminisola@hotmail.com

Interazione fra Ospite e Microbiota (Batterioma, Viroma, ecc.) Intestinale: l'anello mancante con la Patologia Autoimmune e Neoplastica

Moderatori: Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini

Introduzione

G. Gasbarrini, S. Simeoni, A. Gasbarrini

Cercheremo, in questo scritto, di comprendere il significato del titolo di questo simposio: "La interazione fra il Microbiota Intestinale (Microbioma, Viroma, Micetoma, ecc.) e l'Ospite è l'"anello mancante" nella Patologia Autoimmune e Neoplastica?"

Con queste parole vogliamo comprendere cosa può influire nel determinismo e nella evoluzione delle malattie autoimmuni e di quelle neoplastiche spesso ad esse correlate.

Quasi tutte le patologie di cui parleremo sono prevalentemente riferite all'apparato digerente, sebbene altrettanto interessanti sono le patologie che interessano prevalentemente altri organi ed apparati: la cute, le articolazioni e l'apparato muscolare, quello urinario, quello respiratorio e tutti gli altri organi ed apparati, ma rinviando questi argomenti ad un'altra occasione. Invece faremo qualche riferimento all'apparato ematopoietico, particolarmente legato al sistema autoimmune, così come l'assetto nutrizionale e all'apparato neurologico, ricordando, in particolare, le più recenti acquisizioni sul significato dell'"asse entero-encefalico" nel determinismo di buona parte delle malattie neuro-degenerative.

Per affrontare questo complesso argomento è interessante e stimolante ricordare come, quando si parla di "sintomi"

o della "malattia" che li determina, in realtà questi dovrebbero essere collocati nell'ambito di "sindromi" che, assai spesso, portano il nome del primo autore che le ha descritte¹.

Vediamone alcuni esempi (Tab. 1):

- triade di Saint²: accanto alle alterazioni che caratterizzano la parziale "lassità ligamentosa", è presente la calcolosi della colecisti. Ma: quale è l'elemento che lega queste situazioni?

- se aggiungiamo alla suddetta sindrome i sintomi e le malattie presenti nella sindrome di Reiter^{3, 4}, e cioè nel quadro della cosiddetta "artrite reattiva" e quello della infezione urinaria ricorrente, ci chiederemo: quali sono i motivi per cui situazioni morbose apparentemente così diverse si identificano in uno stesso paziente?

- se alle due suddette sindromi aggiungiamo il complesso quadro della cosiddetta "sindrome metabolica X" (Fig. 1)⁵ ci troviamo di fronte ad una sintomatologia definibile come sindrome di Reaven⁶⁻⁸, nella quale, nella sua variante, oltre a quanto suddetto, è stato identificato un quadro di VUS-200012/01 di Sars-COVID. Quindi, anche questa volta e anche più che nelle precedenti, dovremmo cercare di capire se esiste un fattore patogeno comune che lega le differenti patologie presenti;

MALATTIE o SINDROMI ?

- Triade di Saint : ernia hiatale, colelitiasi, diverticolosi del colon
se cinquina di Saint: idem + S. di Reiter: poliartrite reattiva (condili), uretrite ricor.
- Sindrome di Reaven : idem + S. Metabolica
variante : idem + vus-200012/01 di Sars Coved 2
- Triade di Charcot : colangite acuta (febbre, Murphy, ittero), sclerosi multipla
- Sindrome di Modigliani : lassità ligamentosa con visceroptosi-
disbiosi intestinale : litiasi biliare e urinaria
- Malattia di Hardy : pancreatite acuta/cronica in iperlipemia e litiasi biliare e pancreaticca

Tabella 1

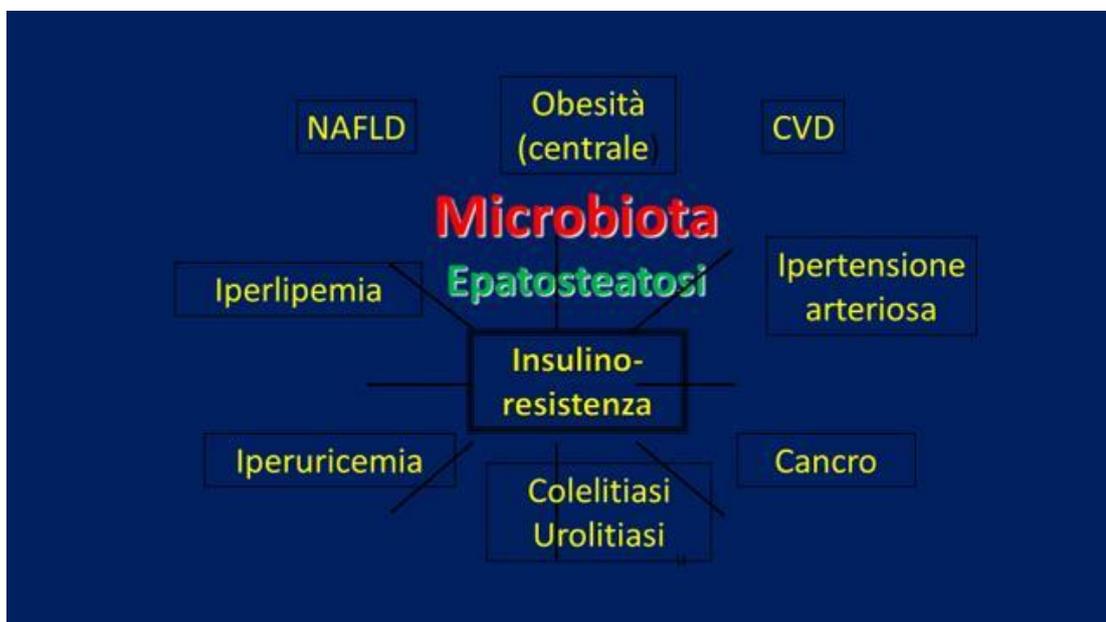


Figura 1

- se esaminiamo la triade di Charcot, troviamo patologie infiammatorie con colestasi e, spesso, litiasi, associate a turbe digestive, con meteorismi e nausea, ed a malattie tipicamente neuro-degenerative, tipicamente con nistagmo⁸, e in particolare con la sclerosi multipla nella pentade di Reynold, e, seppur più raramente, con aneurismi. Anche in questo caso esiste un fattore patologico determinante?

- nella cosiddetta "sindrome di Modigliani"⁹, (con segni pluri-distrettuali della seppur moderata, "lassità ligamentosa" in "bacino largo" e correlata visceroptosi), si associa a litiasi negli emuntori, biliari e urinari;

- la malattia o sindrome di Hardy, descritta dall'autore e da noi dimostrata con ricerche sperimentali (Figg. 2-5)^{10, 11} in cui una pancreatite acuta, spesso su cronica, è presente in portatori di iperemia di tipo misto (II A e B).

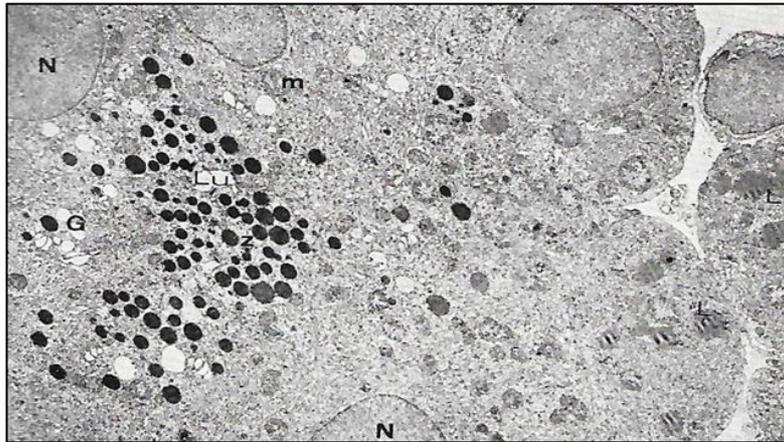


Fig. 2: Pancreas di ratto in dieta lipidica da 6 giorni visto al microscopio elettronico a trasmissione. L'acino è costituito da 6 cellule che contengono alla periferia materiale lipidico (L). LU = lume dell'acino; N = nuclei; G = apparato di Golgi; m = mitocondri; z = granuli di zimogeno (2.900 X).

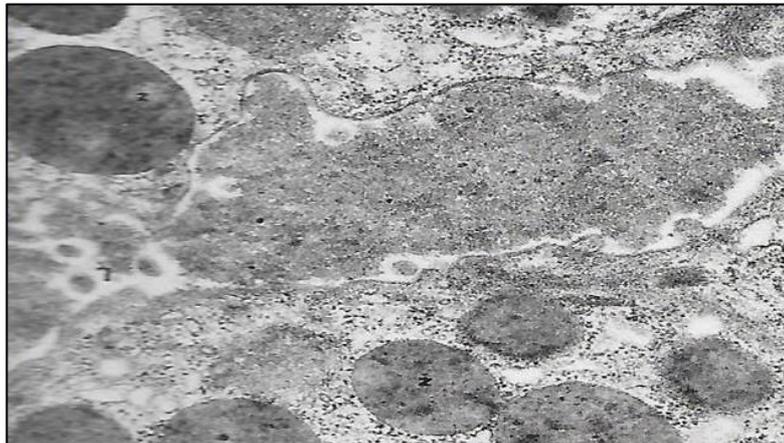


Fig. 3: Porzione apicale di cellule acinose di pancreas di ratto in dieta lipidica. Si osservano numerosi granuli di zimogeno (z); nel lume dell'acino (l) è presente materiale osmiofilo identificabile come zimogeno riversato in esso (34.000 X).

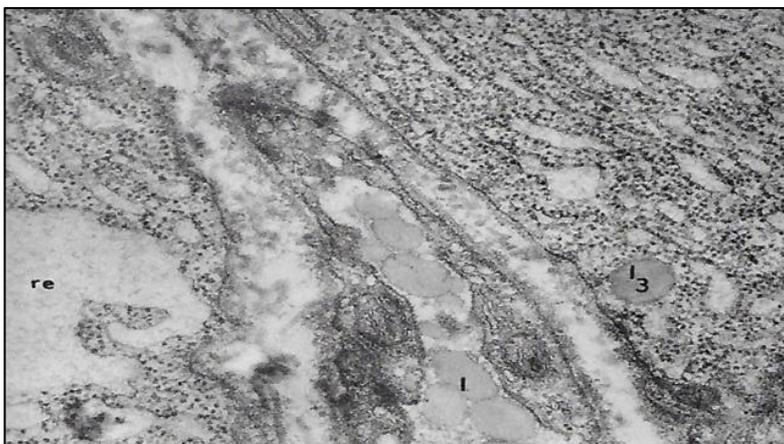


Fig. 4: Pancreas esocrino di ratto in dieta lipidica da 10 giorni: si osserva materiale lipidico nel reticolo endoplasmico della porzione basale di cellula acinosa (l 3), in quello di cellula endoteliale e nel lume dei capillari (l); re = reticolo endoplasmico di cellula endoteliale dilatato (44.500 X).



Fig. 5: Pancreas esocrino di ratto in dieta lipidica per 10 giorni e poi in dieta normale per 12 giorni: fra la porzione basale di due acini si rileva la presenza di uno spesso strato di protofilamenti e di fibre collagene (f). A = cellule acinose; m = mitocondrio (42.300 X).

In tutte queste sindromi, e molte altre se ne potrebbero ricordare, risulta evidente un fattore comune che può essere determinante nel realizzare le varie malattie associate e contemporanee: **la disbiosi intestinale**, specie nella “sovracrescita batterica” o “virale” contaminanti. Ciò, in particolare, quando i germi, i virus, i funghi e gli altri componenti del Microbiota abitualmente, presenti o no, nel lume intestinale sono proporzionalmente squilibrati rispetto a quanto presente nel normale, e si sono verificate, nell’arco di una vita apparentemente sana, modificazioni dei fattori ambientali che influenzano profondamente la morfologia e la funzione intestinale; ciò in particolare quando la barriera intestinale è primitivamente o secondariamente alterata nella sua permeabilità¹².

Le caratteristiche e il contenuto, qualitativo e quantitativo, di questo 11° organo sono state ormai ampiamente descritte, ma meno noto e citato è il fatto

che sia stato posto al centro della “sindrome metabolica X” (Fig. 1)⁵.

Dobbiamo esaminare i rapporti tra tre dei principali protagonisti nel realizzarsi di queste sindromi: l’intestino e la barriera mucosa, il sistema immunologico ed i suoi rapporti funzionali con gli organi periferici ed il microbiota intestinale. A questo punto è opportuno ricordare la particolare estensione della superficie assorbente che entra in contatto con il contenuto intestinale e le peculiari caratteristiche di ogni componente e strutture funzionali dei singoli componenti della barriera mucosa, dalla disposizione degli “enzimi di parete” (Fig. 6)¹² alle vie per l’assorbimento, dalle proprietà e dalle capacità delle cellule enterocitarie (organelli citoplasmatici: mitocondri e lisosomi, reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi (Figg. 7, 8), alla modalità della stimolazione della componente l’info-plasma-cellulare, di pattugliamento e immuno-secernente della lamina propria¹²⁻¹⁴.

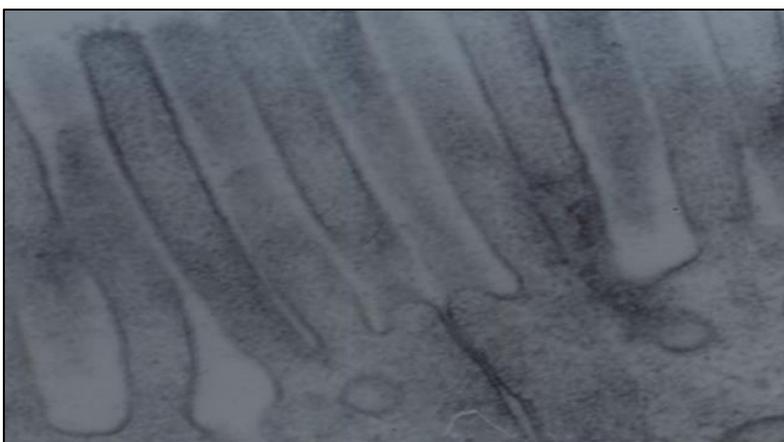


Fig. 6: Microvilli di due cellule epiteliali dell’intestino tenue. Si osservano i protofilamenti (di 70 Angstrom di spessore, che costituiscono il “fuzzy coat” apicale dei microvilli ove si trovano gli “enzimi di parete”), le vescicole pinocitiche e la “maglia terminale” di connessione fra le due cellule (110.000 X).

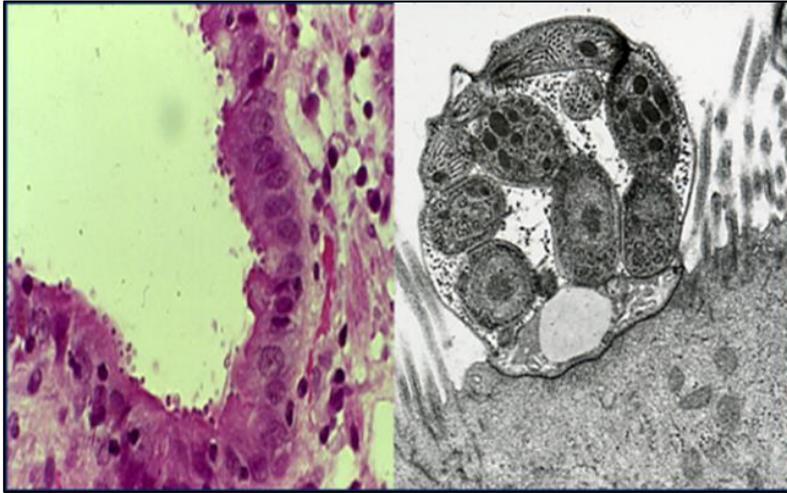


Fig. 7: A sinistra: biopsia intestinale in caso di immunodeficienza: sull'epitelio sono presenti agenti patogeni rotondeggianti (Emat.eos., 500 X); a destra: stesso preparato visto al microscopio elettronico a trasmissione. Il batterio è un Cryptosporidium adeso alla membrana plasmatica che sta per penetrare (24.500 X).

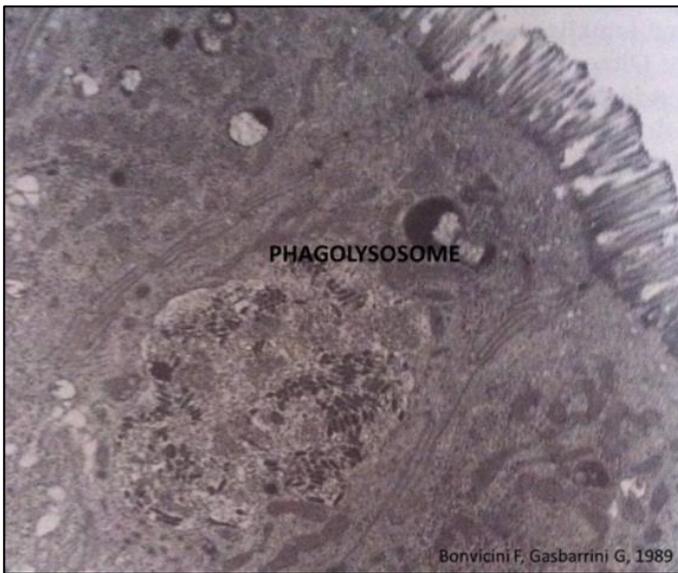


Fig. 8: Cellule epiteliali di intestino tenue. In quella centrale è contenuto un "Phagolysosome": materiale batterico fagocitato (24.500 X).

Sicuramente i più recenti studi sull'influenza del genoma microbiotico sul nostro genoma, di cui è una parte variabile, nelle varie condizioni dietetiche, di digiuno, di sovra-alimentazione, della tipologia dei cibi, degli antibiotici, dello stress, dell'età, è determinante nella protezione o, al contrario, nella esposizione alle malattie¹⁵⁻¹⁸.

Inoltre, la caduta del postulato di Koch e della correlata teoria che la malattia possa essere determinata da una sola popolazione batterica, hanno fornito spiegazioni su come il Microbiota Intestinale, deputato alla conservazione della nostra salute, possa divenire la principale causa della maggior parte delle malattie, o, comunque, esserne ampiamente coinvolto.

In questo campo le ricerche, in particolare sulle malattie neoplastiche¹⁹ e su quelle psichiatriche^{20, 21} e neuro-degenerative sono divenute sempre più numerose e validate.

A conclusione di questa nostra presentazione riteniamo importante ricordare una nuova sindrome, identificabile in un complesso di situazioni cliniche recenti, e cioè nella **"Sindrome post-infezione da COVID-19"** caratterizzata da turbe respiratorie, digestive (gastro-intestinali, epatiche, ecc.), psichiatriche, neuropsicologiche e mio-articolari, che si presentano in una percentuale abbastanza elevata a seguito dell'infezione da COVID, ed in particolare con presenza e persistenza

di: insufficienza respiratoria moderata, turbe della funzione digestiva e dell'alvo correlabili in parte con alterazione del Microbiota, della funzione epatica ("transaminiti")²²⁻²⁴, astenia, mialgie, turbe del sensorio (ed in particolare dell'olfatto). Ancora non è chiaro, né definito, quanto perseverano anche dopo l'avvenuta eradicazione del virus, e bisognerà controllare i pazienti ancora per parecchio tempo per definirne le caratteristiche e le possibili ulteriori evoluzioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Gasbarrini G, Di Campli C, Gasbarrini A. Fattori individuali ed ambientali nelle malattie: verso una medicina personalizzata, nella visione olistica del paziente. In: Gasbarrini G e Coll. Trattato di Medicina Interna. Vol. 1. Roma: Verduci Ed, 2011; 15-27.
2. Pandiaraja J, Sathyaseelan A. Are we missing any other components of Saint Triad? Intern J Med Pharmaceut Case Rep 2016; 6: 1-5.
3. Rolf Noer H. An "Experimental" Epidemic of Reiter's Syndrome. JAMA 1966; 198: 693-8.
4. Reiter LA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. Arch Intern Med 1977; 137: 258-62.
5. Miele L, Diaco M, Santoro L, et al. Endometriosis, need for a multidisciplinary clinical setting: the internist's point of view. Intern Emerg Med 2010; 5: 463-7.
6. Reaven GM. An historical perspective. Diab Vasc Dis Res 2019; 16: 116-7.
7. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YDI. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. Diabetologia 1989; 32: 52-5.
8. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al. Metabolic syndrome in Reaven syndrome. Lancet Neurol 2016; 15: 292-303.
9. Gasbarrini G. Malabsorption Syndrome. Dig Dis Clin Rev Special Issue. Roma, Karger S Ed 2008; 26: 87-188.
10. Labò G, Barbara L, Gasbarrini G, Fontana G, Cavassini GB, Faggioli F. Pancreatiti Croniche. Fisiopatologia e Clinica. Atti XVI Congresso Soc It Gastroenterol. Bologna: Cappelli Ed, 1965.
11. Gasbarrini G, Faggioli F. Aspetti ultrastrutturali del pancreas esocrino del ratto in condizioni di base e dopo dieta iperlipidica. Arch Mal App Dig 1964; 31: 374.
12. Gasbarrini G, Montalto M, Santoro L, et al. Intestine: Organ or Apparatus? Dig Dis 2008; 26: 92-5.
13. Gasbarrini G, Corazza GR, Pretolani S. Malattie dell'intestino tenue. In: Teodori U. Trattato di Medicina Interna. Roma: S.E.U., 2000; 1237-304.
14. Gasbarrini G, Montalto M. Structure and function of thigh junction: Role in intestinal barrier. It J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 481-8.
15. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Classification of malabsorption Syndrome. Dig Dis 2008; 26: 96-103.
16. Malandrino N, Capristo E, Farneti S, et al. Metabolic and Nutritional Feature in Adult celiac Patients. Dig Dis 2008; 26: 128-33.
17. Papa A, Scaldaferrì F, Danese S, et al. Vascular Involvement in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Clinical Aspects. Dig Dis 2008; 26: 149-55.
18. Abenavoli L, Proietti I, Vonghia L et al. Intestinal Malabsorption and Skin Diseases. Dig Dis 2008; 26: 167-74.
19. Dulal S, Keku TO. Gut microbiome and colorectal adenomas. Cancer J 2014; 20: 225-31.
20. Stasi C, Orlandelli E. Role of the Brain-Gut Axis in the Pathophysiology of Crohn's Diseases. Dig Rev 2008; 26: 156-66.
21. Addolorato G, Leggio L, D'Angelo C, et al. Affective and Psychiatric Disorders in Celiac Disease. Dig Dis 2008; 26: 140-8.
22. Ponziani FR, Del Zompo F, Nesci A, et al. "Gemelli against COVID-19 Working Group" Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52: 1060-8.
23. Del Zompo F, De Siena M, Ianaro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 13072-88.

24. Ianiro G, Porcari S, Settanni CR, et al. "Gemelli against COVID-19 Working Group". Letter: prevalence and patterns of gastrointestinal symptoms in a large Western cohort of patients with COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 902-3.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Simeoni, Laureando in Medicina e Chirurgia, Università di Verona

Prof. Antonio Gasbarrini, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: g.gasb23@gmail.com

Profilo e clinica del Microbiota (Sintesi)

G. Ianiro

Gut microbiota svolge funzioni importanti per la salute umana, anche se la maggior parte di esse sono ancora sconosciute; la modifica di gut microbiota, dovuta a condizioni di disbiosi, può portare a rilevanti implicazioni patologiche. Gut microbiota è essenziale per il mantenimento dell'integrità della funzione barriera mucosale, e un'alterazione dell'integrità anatomica funzionale di questa barriera è stata implicata nel processo fisiopatologico di diverse malattie. Gut microbiota svolge un ruolo nella modulazione del sistema immunitario intestinale, infatti è essenziale per la maturazione del GALT, la secrezione di IgA e la produzione di peptidi antimicrobici. La flora enterica rappresenta un potente bioreattore che controlla diverse funzioni metaboliche, anche se la maggior parte di loro sono ancora sconosciute. Le principali funzioni metaboliche sono rappresentate dalla fermentazione di sostanze alimentari indigeribili in zuccheri semplici, nutrienti assorbibili e acidi grassi a catena corta. Inoltre, la flora intestinale esercita una importante funzione trofica ed evolutiva sulla mucosa intestinale¹. Il microbiota intestinale è inoltre implicato, in caso di alterazioni qualitative o quantitative dello stesso, nella determinazione di importanti condizioni patologiche, come la sindrome del colon irritabile, malattie infiammatorie intestinali, sindrome metabolica, l'obesità e il cancro².

Sebbene i precisi meccanismi di azione non siano noti, molte linee di evidenza suggeriscono che i probiotici funzionano attraverso la modulazione diretta o indiretta di gut microbiota. I probiotici possono influenzare direttamente la flora intestinale attraverso molteplici meccanismi, compresa la produzione di composti inibitori (batteriocine, acidi grassi a catena corta, e

altri), con la produzione di substrati che possono promuovere la crescita microbica intestinale (esopolisaccaridi secrete, vitamine, acidi grassi, zuccheri di carboidrati non digeriti e altri) e attraverso la promozione di risposte immunitarie contro i microbi specifici. Indirettamente, i probiotici possono influenzare la flora modulando la produzione di mucina, rafforzando la barriera intestinale, e attraverso la down-regolazione della flogosi intestinale, promuovendo in tal modo la flora fisiologica. Modifiche di gut microbiota dovute all'assunzione di probiotici includono: aumento del numero di ceppi, riduzione degli agenti patogeni e loro tossine, modulazione della struttura della comunità batterica per migliorarne la regolarità, la stabilizzazione delle comunità batteriche quando alterate (ad esempio, dopo terapia antibiotica), o promozione di un più rapido recupero dalle alterazioni dello stesso³.

BIBLIOGRAFIA

1. Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1077-85.
2. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol* 2020; 2020: 8045646.
3. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787-96.

Dott. Gianluca Ianiro, Digestive Disease Center, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
gianluca.ianiro@hotmail.it

Profilo e Clinica del Microbiota nelle IBD e nel cancro del colon: un update

F. Scaldaferrì, V. Petito, L. Masi, L.R. Lopetuso, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini

Il microbiota intestinale è il VI organo dell'apparato digerente e, con i suoi oltre 3 milioni di geni, rappresenta la componente più dinamica e adattativa del nostro patrimonio genetico.

Le nuove metodiche di studio del microbiota hanno reso l'analisi dello stesso facile, relativamente economica e veloce. L'applicazione dell'analisi del microbiota nella tipizzazione di patologie di interesse gastroenterologico, come suggerito da una nostra pubblicazione del 2017, mostra un gradiente di disbiosi crescente quando si passa da malattia diverticolare a pazienti affetti da sindrome del colon irritabile, e per finire alla malattia di Crohn o colite ulcerosa¹.

La disbiosi si definisce ad oggi come aumento della componente dei proteobatteri, alterazione del ratio firmicutes/bacteroidetes e alterazioni selettive di singole specie microbiche.

È il caso del *Faecalibacterium Prausnitzii*, ridotto prevalentemente nella malattia di Crohn, o l'*Escherichia Coli*, aumentato anch'esso nella malattia di Crohn².

Una prova indiretta dell'importanza della disbiosi nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa, è data dagli studi di prevalenza della infezione da *Clostridium difficile* in questa popolazione di pazienti, in aumento negli ultimi anni, e che si associa ad aumentato rischio di mortalità e morbilità³⁻⁴.

Il microbiota è parte integrante della patogenesi delle malattie infiammatorie, patogenesi ad oggi rivisitata alla luce delle nuove conoscenze e soprattutto per le "OMICHE".

In particolare è possibile affermare che il microbioma è uno dei pilastri fondamentali per la patogenesi delle IBD, insieme all'exposoma (interazioni con ambiente esterno), genoma (predisposizioni genetiche), immunoma (risposta immune): l'interazione tra questi 4 grandi pilastri è complessa ed è ben rappresentata da una rete di interazioni positive e negative che, a seconda della tipologia di interazioni, possono dare vita ad un messaggio complessivo di malattia o meno. Tali interazioni adattano e armonizzano le varie componenti tra loro (Fig. 1).

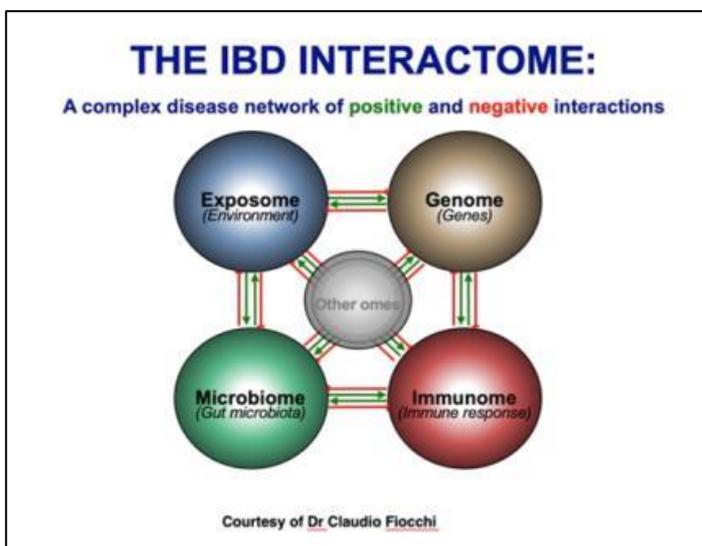


Fig. 1: Interazioni nella patogenesi delle IBD

In particolare, il microbiota di un paziente affetto da IBD in fase attiva, espressione di "INTERATTOMA" infiammatorio malato, se trasferito dall'uomo al topo di laboratorio, induce una modifica in tono chiaramente infiammatorio del sistema immune del topo stesso, predisponendolo a coliti severe⁵.

D'altra parte, anche in assenza di malattia, un topo sano esposto a farmaci capaci di modificare la risposta infiammatoria come l'anti-TNF alfa, presenta una disbiosi indotta da questi farmaci che incrementa la risposta di tipo th17 nel sangue del topo trattato⁶.

Il ruolo del microbiota nelle IBD si traduce in implicazioni terapeutiche di rilievo.

In primis, come le stesse Linee Guida internazionali riportano, giustifica il ruolo potenziale e pratico di probiotici nella gestione delle malattie, in particolare nel mantenimento della remissione.

È il caso dell'*Escherichia coli* Nissle, del lattobacillo gg unitamente alle miscele di probiotici ad alto contenuto di cellule batteriche come il VSL#3⁷. Studi di laboratorio del nostro gruppo, mostrano come il ruolo degli stessi probiotici come per esempio *E. Coli*, non sia quello di modificare il microbiota intestinale quanto di potenziare effetti positivi del microbiota sulla mucosa intestinale, come per esempio la modulazione della barriera intestinale.

Nuovi probiotici, derivanti dall'analisi del microbiota, potrebbero "riempire" e modificare la carenza di specifiche specie microbiche, al fine di normalizzare il microbiota stesso e renderlo meno disbiotico. Il ruolo di questo approccio è sostenuto dal trapianto di microbiota, ad oggi usato solo in trial sperimentali su Crohn e colite ulcerosa, che tuttavia mostra un ruolo positivo nel controllo della infiammazione intestinale e nella risposta clinica allo stesso⁸.

Anche nel cancro il ruolo del microbiota intestinale è sempre più solido, ponendo lo

stesso alla base del rischio di cancro proveniente da fattori ambientali come l'alimentazione: è il microbiota infatti a mediare l'aumentato rischio di cancro del colon indotto da proteine animali (e diete ricche di proteine animali), zuccheri e acidi grassi saturati. Tali prodotti alimentari, infatti, hanno la capacità di interferire direttamente su componenti quali lo strato di muco della barriera intestinale, la composizione del microbiota e la biodiversità⁹⁻¹⁰.

Diversi batteri, tra cui spicca il *Fusobacterium Nucleatum*, si sono guadagnati l'appellativo di batteri del cancro e si associano anche in studi clinici all'aumentato rischio.

Lavori recenti associano alterazioni del microbiota anche a condizioni predisponenti il cancro del colon come per esempio il riscontro di polipi adenomatosi¹¹.

La disbiosi potrebbe rientrare anche negli esami di screening del cancro del colon unitamente al sangue occulto, come per esempio il riscontro della presenza di *Fusobacterium Nucleatum*, tuttavia altri studi sono necessari per chiarire il ruolo del microbiota in questo setting clinico.

Il ruolo del gastroenterologo ed in genere del medico moderno, è quello di recuperare e far recuperare al paziente, l'importanza di una visione ampia sia dell'infiammazione sia del cancro: in questa visione il microbiota, insieme alla dieta e alle sane abitudini di vita, sono parti integranti della storia e la promozione della salute passa proprio dall'armonizzazione di questi fattori.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, et al. Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis* 2018; 36: 56-65.

2. Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-22.
 3. Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51.
 4. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 784–91.
 5. Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity* 2019; 50: 212-24.
 6. Petito V, Graziani C, Lopetuso LR, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy associates to type 17 helper T lymphocytes immunological shift and significant microbial changes in dextran sodium sulphate colitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1465-77.
 7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-84.
 8. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 389-400.
 9. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009; 101: 541-50.
 10. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis: The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 603086.
 11. Wei PL, Hung CS, Kao YW, et al. Classification of Changes in the Fecal Microbiota Associated with Colonic Adenomatous Polyps Using a Long-Read Sequencing Platform. *Genes (Basel)* 2020; 11: 1374.
- Prof. Franco Scaldaferri, Professore a contratto, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Dott.ssa Valentina Petito, Assegnista di Ricerca, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Dott.ssa Letizia Masi, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Prof. Loris Riccardo Lopetuso, Professore a contratto, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Prof. Antonio Gasbarrini, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Per la corrispondenza:
franco.scaldaferri@unicatt.it

Profilo e clinica del Microbiota nelle epatiti e nel cancro del fegato (Sintesi)

F. R. Ponziani

È ormai noto che nel paziente cirrotico la permeabilità della barriera intestinale sia aumentata, principalmente a causa della disfunzione delle giunzioni intercellulari tra gli enterociti (in particolare, le tight junctions). Ciò comporta un incremento della traslocazione di batteri intestinali patogeni e non patogeni e dei loro prodotti come il lipopolisaccaride (PAMPS, *Pathogens Associated Molecular Peptides* e MAMPS, *Microbiota Associated Molecular Peptides*), oltre che di frammenti cellulari danneggiati (DAMPs, *Damage Associated Molecular Peptides*) nella circolazione portale, i quali, raggiungendo il fegato, innescano una risposta infiammatoria patologica¹.

I dati riguardanti la composizione del Microbiota (MI) nei pazienti con cirrosi epatica confermano un'indubbia differenza rispetto ai soggetti sani. In particolare, un recentissimo studio di Qin² ha dimostrato come il MI di pazienti cirrotici sia diverso rispetto a quello di controlli sani e che sia caratterizzato da una maggior prevalenza di batteri derivanti dal cavo orale (*Veillonella* e *Streptococco*) e di patogeni (*Campylobacter* e *Haemophilus Parainfluenzae*). Inoltre, la maggior parte dei geni di questi batteri codifica per enzimi coinvolti nel metabolismo dell'ammonio e nel trasporto di membrana.

Il MI intestinale subisce modifiche e potrebbe avere un ruolo patogenetico in corso di scompenso epatico (ad es. sviluppo di ascite, encefalopatia). È stato dimostrato che è possibile identificare batteri nell'ascite della maggior parte dei pazienti cirrotici anche in assenza di peritonite batterica spontanea o di infezione locale, e che ciò sia correlato con misure di outcome clinico³. Il gruppo di Bajaj⁴ ha dimostrato come pazienti

cirrotici compensati, scompensati, ricoverati, e soggetti sani presentino una diversa frequenza di specie microbiche autoctone, definite come "buone", e non autoctone, "cattive". Un recente studio ha dimostrato che, seppur non ci siano differenze significative tra il MI di pazienti cirrotici con encefalopatia portosistemica e soggetti sani a livello fecale, possano esserci invece differenze significative a livello mucosale. I pazienti cirrotici ed encefalopatici presentano un numero più elevato di *genera* batterici patogeni e una riduzione di quelli autoctoni, a cui si associano elevati livelli plasmatici di IL-6 ed endotossine rispetto ai soggetti sani⁵. Il miglioramento dei test cognitivi e dell'endotossiemia nei pazienti cirrotici con encefalopatia epatica minima trattati con rifaximina sembrerebbero correlati ad uno shift verso la produzione di metaboliti "benefici" da parte del MI, più che a modifiche della sua composizione⁶. Tuttavia, poco è conosciuto riguardo l'effetto specifico della terapia con rifaximina sulla modulazione del MI nel paziente con encefalopatia manifesta e sulla persistenza di questo effetto dopo la sospensione del farmaco.

Infine, le patologie epatiche primitive delle vie biliari come la colangite sclerosante primitiva rappresentano un'ulteriore conferma del ruolo del MI nello sviluppo della cirrosi. Nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, il 56.7% delle stenosi dei dotti biliari principali sono associate a infezioni batteriche⁷. Inoltre, gli anticorpi citoplasmatici perinucleari antineutrofili (p-ANCA), frequente reperto nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, cross-reagiscono con un auto antigene, l'isotipo 5 della beta tubulina (TBB-5), e con la proteina

batterica FtsZ ad essa affine⁸.

Tuttavia, i limiti di alcuni di questi studi sono costituiti dall'etnia asiatica dei pazienti arruolati (che quindi condizionano diverse abitudini alimentari), nonché dall'assunzione di farmaci che modulano la composizione del MI, come probiotici, prebiotici e antibiotici, che possono costituire potenziali bias per il risultato.

L'infiammazione cronica del fegato è infine un ben noto fattore di rischio carcinogenetico. L'80% dei casi di HCC sono associati alla presenza di cirrosi epatica, che rappresenta lo stadio finale del perpetuarsi di danno, infiammazione e proliferazione epatocitaria compensatoria. La risposta infiammatoria locale è guidata da cellule immunitarie infiltranti il fegato (monociti/macrofagi, linfociti T e neutrofili) e da cellule residenti come le cellule di Kupffer, le sinusoidali, le dendritiche e le stellate), ciascuna in grado di secernere citochine ed alcune anche di presentare antigeni⁹. La produzione di TNF α con attivazione del NF- κ B e di IL-6 con attivazione di STAT3 sembrano favorire lo sviluppo di un microambiente oncogeno, favorendo lo sviluppo di HCC. Recenti studi hanno dimostrato il coinvolgimento del microbiota intestinale nel processo di epatocarcinogenesi tramite la modulazione della sorveglianza immunologica antitumorale, in modo diretto o attraverso il metabolismo degli acidi biliari¹⁰⁻¹². Uno studio clinico recentemente pubblicato dal nostro gruppo di ricerca¹³ ha dimostrato l'associazione tra la disbiosi intestinale e lo sviluppo di epatocarcinoma (HCC) nei pazienti con cirrosi epatica. Infatti, la mancanza di batteri benefici come *Akkermansia* e *Bifidobacterium* sembra favorire lo sviluppo di un ambiente pro-infiammatorio, che potrebbe essere implicato nel processo di epatocarcinogenesi in due modi: causando danni al fegato e producendo una stimolazione cronica del sistema immunitario che nel lungo termine ne determinerebbe una "paralisi" funzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatology* 2014; 60: 197-209.
2. Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64.
3. Rogers GB, van der Gast CJ, Bruce KD, et al. Ascitic Microbiota Composition Is Correlated with Clinical Severity in Cirrhosis with Portal Hypertension. *PLoS ONE* 2013; 8: e74884.
4. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatology* 2014; 60: 940-7.
5. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-85.
6. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042.
7. Rudolph G, Gotthardt D, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Rost D, Stiehl A. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 51: 149-55.
8. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, et al. P-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808-16.
9. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury. *Hepatology* 2012; 55: 1518-28.
10. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-16.
11. Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J Hepatol* 2012; 57: 803-12.
12. Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism

regulates liver cancer via NKT cells. *Science* 2018; 360: eaan5931.

13. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019; 69: 107-20.

Dott.ssa Francesca Romana Ponziani
Dirigente Medico Liver Unit, Fondazione
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS,
Roma.

Per la corrispondenza:
francesca.ponziani@gmail.com

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e microbiota

L. Miele, A. Liguori, A. Gasbarrini, A. Grieco

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è la patologia cronica del fegato più diffusa. La NAFLD è caratterizzata dall'accumulo di grasso nel fegato e definita dalla presenza di steatosi in più del 5% degli epatociti all'esame istologico, in assenza di storia di consumo significativo di alcol o epatite virale. La NAFLD spesso si associa a patologie metaboliche quali obesità, diabete, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e aterosclerosi; per tale motivo recentemente è stato proposto di ridefinire la NAFLD in MAFLD (Metabolic associated fatty liver disease).

Il termine NAFLD include differenti fenotipi clinico epatologici che vanno dalla steatosi alla steatoepatite con fibrosi. Il decorso della steatosi è generalmente benigno, tuttavia nei casi in cui si riscontrino infiammazione, degenerazione balloniforme e fibrosi sulla biopsia si definisce la steatoepatite analcolica (NASH) che, a differenza della steatosi semplice, può progredire verso forme più severe fino alla cirrosi ed all'epatocarcinoma (HCC).

La patogenesi della progressione del danno epatico risulta pertanto di interesse dal momento che influenza la differente espressione fenotipica clinica del danno.

Tra i principali fattori che costituiscono la patogenesi dell'evoluzione dalla NAFLD alla NASH vi è la disbiosi intestinale, ovvero l'alterazione del microbiota intestinale. Il microbiota intestinale è composto da batteri, virus e funghi. I batteri appartengono a specifici gruppi tassonomici, che comprendono phyla, classi, ordini, famiglie, generi e specie. Più del 90% del batterioma intestinale appartiene a due phyla, Firmicutes e Bacteroidetes. La diversità microbica inizia nelle prime ore dopo la nascita e viene

modellata durante l'infanzia e l'adolescenza quando la dieta diventa più diversificata e il sistema immunitario matura. Al contrario, nell'età adulta la composizione del microbiota nell'intestino rimane relativamente stabile ma viene condizionata da fattori ambientali come alterazioni nello stile di vita, farmaci e dieta.

Microbiota e patogenesi della NAFLD

Studi su modelli animali hanno dimostrato un ruolo diretto per il microbiota intestinale nello sviluppo della NAFLD. Inoculazione di ceppi di *B. theta* e *M. smithii* nei topi adulti germ-free (GF) C57BL/6 ha aumentato l'adiposità dell'ospite indipendentemente dal quantitativo di cibo assunto con la dieta. Tali ceppi microbici promuovono l'assorbimento di monosaccaridi dal lume intestinale, che si traduce in un'induzione di lipogenesi. La maggior parte dei topi wild-type alimentati con dieta con alto contenuto di grassi (HFD-High Fat Diet) ha sviluppato resistenza all'insulina e infiammazione sistemica; tuttavia, alcuni topi sono rimasti sensibili all'insulina e hanno sviluppato livelli più bassi di infiammazione sistemica (non responder). I topi GF sono stati quindi inoculati con microbiota intestinale da responder e non responder e poi alimentati con HFD. È interessante notare che i topi che ricevevano il microbiota da un non responder sviluppavano meno steatosi e resistenza all'insulina rispetto ai topi che ricevevano il microbiota responder.

Su tale linea sono stati svolti anche studi traslazionali. In uno studio il microbiota intestinale raccolto da donatori obesi prima e dopo la perdita di peso è stato trapiantato in topi GF, i topi che hanno ricevuto microbiota intestinale prima della perdita di peso avevano livelli più elevati di trigliceridi e colesterolo epatici rispetto ai topi che hanno

ricevuto microbiota intestinale post-perdita di peso.

Diversi studi hanno infine analizzato la composizione del microbiota intestinale nei pazienti NAFLD rispetto ai soggetti di controllo. Nei pazienti con NAFLD è stato riscontrato un aumento dei proteobatteri a livello di phylum e più nel dettaglio un aumento delle Enterobacteriaceae, Escherichia e Dorea e una diminuzione delle Rikenellaceae, Ruminococcaceae, Anaerospiraceae, Coprococcus, Eubacterium, Faecalibacterium e Prevotella.

Endotossina e permeabilità intestinale

I pazienti affetti da NAFLD hanno una maggiore prevalenza di sovracrescita batterica del tenue. Il paziente affetto da NAFLD presenta un incremento della permeabilità intestinale e un incremento dei livelli circolanti di endotossina. La concentrazione di endotossina circolante è stata dimostrata essere ancor più elevata nel paziente con NASH. Tale incremento della permeabilità intestinale è talvolta correlato anche a una predisposizione genetica che determina una minor efficienza delle tight junctions enterocitarie. L'aumento dei livelli di endotossine circolanti innesca una risposta infiammatoria e fibrotica epatica. Oltre alle endotossine, anche altri metaboliti bioattivi intestinali, tra cui DNA batterico e peptidoglicani, possono contribuire alla progressione della NAFLD tramite pathway molecolari che coinvolgono rispettivamente TLR9 e NF- κ B.

La disbiosi associata alla NASH e l'aumento della permeabilità intestinale causano il rilascio di PAMPs, metaboliti derivati dal microbioma intestinale, che rappresentano uno stimolo per l'infiammazione epatica e lipogenesi. A livello molecolare, infatti, le PAMPs attivano la produzione di citochine e chemochine che incrementano l'infiltrazione delle cellule immunitarie nel fegato con conseguente incremento dello stress ossidativo anche a

livello del DNA che contribuisce alla carcinogenesi dell'HCC.

Metabolismo degli acidi biliari

Gli acidi biliari sono sintetizzati nel fegato nelle loro specie primarie (acido colico e acido chenodeossicolico). Nell'intestino le specie primarie di acidi biliari sono deconiugate e deidrossilate dal microbiota intestinale a acidi biliari secondari più idrofobici, vale a dire l'acido deossicolico e litocolico, che vengono riassorbiti passivamente nell'ileo distale e restituiti al fegato attraverso la vena porta. Alcune specie batteriche nel colon, tra cui Clostridium ed Escherichia, possono intervenire nel metabolismo degli acidi biliari causando cambiamenti nella composizione degli acidi biliari circolanti. Diversi studi hanno rivelato che i pazienti affetti da NASH hanno livelli sierici più elevati di acidi biliari, compresi gli acidi biliari secondari, rispetto ai soggetti sani.

Gli acidi biliari hanno anche il ruolo di mediatori del segnale agendo su specifici recettori tra cui il Farnesoid Receptor X (FXR). FXR è altamente espresso nell'intestino e nel fegato e può essere attivato da acidi biliari primari liberi e coniugati. Nell'intestino tenue, l'attivazione FXR induce il fattore di crescita dei fibroblasti FGF19 nell'uomo o FGF15 nel topo, che si lega al recettore FGF4 (FGFR4) nel fegato per reprimere la sintesi degli acidi biliari stessi. L'attivazione dell'FXR epatico regola anche la lipogenesi de novo, la secrezione di VLDL e la gluconeogenesi nel fegato. Su tale meccanismo biologico sono stati sviluppati agonisti del recettore FXR nel trattamento della NASH.

Anche il metabolismo degli acidi biliari gioca un ruolo importante nello sviluppo di HCC su NASH. La disbiosi nella NASH, caratterizzata da una maggiore abbondanza di Gram-positivi, promuove l'HCC aumentando la produzione di acidi biliari secondari come l'acido deossicolico, inibendo l'attivazione della cellula endoteliale sinusoidale epatica e portando alla

soppressione del ligando della chemochina 6 (CXCL6) che determina un'inibizione del reclutamento di cellule T natural killer e un conseguente aumentato rischio di carcinogenesi. Inoltre, gli acidi biliari secondari contribuiscono direttamente allo sviluppo di HCC tramite il signaling di mTOR.

Acidi grassi a catena corta

Gli acidi grassi a catena corta (SCFA) (acetato, propionato e butirrato) sono prodotti di fermentazione anaerobica generati dal microbiota intestinale da carboidrati non digeribili. Gli SCFA vengono trasferiti al fegato attraverso la circolazione portale e fungono da precursori per la lipogenesi o la gluconeogenesi epatica.

Studi preclinici dimostrano che gli SCFA attivano i recettori accoppiati con proteine G (GPCR) delle cellule L entero-endocrine intestinali. L'attivazione dei GPCR stimola il rilascio di peptide YY (PYY), che rallenta lo svuotamento gastrico e quindi migliora l'assorbimento dei nutrienti, e di GLP1, un ormone peptidico che inibisce lo svuotamento gastrico e l'assunzione di cibo. GLP-1 promuove anche la beta ossidazione lipidica epatica e riduce la steatosi epatica.

Oltre a funzionare come substrati metabolici che alimentano il metabolismo epatico del glucosio o dei lipidi, gli SCFA possono anche influenzare il metabolismo epatico fungendo da molecole di segnalazione. Propionato e butirrato attivarono la proteinchinasi attivata da AMP (AMPK) per stimolare l'autofagia epatica, un processo catabolico che facilita l'idrolisi dei trigliceridi e rilascia acidi grassi liberi per la β -ossidazione mitocondriale.

Studi clinici hanno valutato i livelli di SCFA nel sangue e nei campioni fecali di pazienti con NAFLD. È stato evidenziato che i pazienti con fibrosi avanzata avevano un aumento dei livelli di acetato fecale, mentre i pazienti con fibrosi lieve o moderata avevano un aumento dei livelli di butirrato e propionato. L'integrazione degli SCFA nei

modelli preclinici della NAFLD ha dimostrato effetti benefici sulla NAFLD. Nei topi alimentati con HFD, l'integrazione del butirrato ha diminuito l'infiammazione nel fegato e nel tessuto adiposo. Inoltre, il butirrato ha anche modificato la popolazione batterica del microbiota intestinale aumentando i batteri produttori di SCFA e diminuendo i batteri che secernono endotossine.

Etanolo

Basse quantità di etanolo endogeno possono essere generate dal microbiota intestinale contribuendo allo sviluppo della NASH. Questa ipotesi è supportata da prove sperimentali che mostrano che i topi ob/ob che hanno sviluppato NAFLD avevano un contenuto alcolico più elevato nel respiro mattutino rispetto ai loro corrispettivi magri e, inoltre, tale effetto è annullato dal trattamento antibiotico. La produzione intestinale di etanolo può essere dovuta alla disbiosi. Enterobacteriaceae e alcune specie come Escherichia coli risultano aumentate nel microbiota dei pazienti con NASH ed è stato dimostrato che possono produrre quantità significative di etanolo soprattutto in condizioni di anaerobiosi. Oltre agli effetti potenzialmente tossici sul fegato, l'etanolo prodotto dai batteri può aumentare la permeabilità intestinale e i livelli di LPS portale che attivano la cascata infiammatoria e contribuiscono al danno epatico.

Modulazione del microbiota, ruolo terapeutico nella NASH

L'attuale trattamento raccomandato per i pazienti NAFLD è la modifica dello stile di vita, che include, esercizio fisico, dieta e perdita di peso per correggere i fattori di rischio sottostanti come obesità e diabete. Di recente sono emerse prove che suggeriscono un potenziale ruolo dell'intervento sul microbiota intestinale nel trattamento dei pazienti con NAFLD e NASH. Gli approcci che sono stati esplorati nella modulazione del microbiota sono molteplici:

Antibiotici. In modelli animali di NAFLD la somministrazione di antibiotici quali bacitracina, neomicina e streptomina ha determinato un miglioramento dei parametri istologici della NAFLD. Ulteriori evidenze hanno mostrato che il trattamento con rifaximina è in grado di ridurre significativamente le citochine proinfiammatorie, l'ALT e il grado istologico di steatosi nella NAFLD. Nonostante questi potenziali effetti benefici, gli antibiotici devono essere usati con giudizio e potrebbero non essere una terapia appropriata per la maggior parte dei pazienti poiché alterano la normale flora batterica e aumentano il rischio di crescita di batteri patogeni come il *Clostridium difficile*.

Prebiotici, probiotici e sinbiotici. I prebiotici sono prodotti alimentari indigeribili che non contengono organismi viventi ma sono in grado di promuovere la crescita e il metabolismo dei batteri. I probiotici sono definiti come batteri vitali che, al momento dell'ingestione, aiutano a migliorare l'integrità della mucosa intestinale modulando il microbiota intestinale. L'uso combinato di approcci pre e probiotici è chiamato terapia sinbiotica. I prebiotici potrebbero essere i candidati ideali per il trattamento della NAFLD grazie al loro basso costo e profilo di sicurezza; tuttavia, la loro efficacia rimane incerta. In modelli preclinici l'utilizzo del *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) ha determinato un aumento di FGF21 e di FGF21 circolanti, nonché l'aumento dell'espressione PPAR α epatica e della concentrazione di butirato fecale.

Una recente metanalisi di pazienti NAFLD ha dimostrato che l'uso di prebiotici ha determinato una modesta riduzione di ALT e AST ma nessun cambiamento nei marcatori infiammatori sierici e nel colesterolo totale. I sinbiotici sono stati utilizzati per trattare la NAFLD negli studi sugli animali e nei pazienti adulti. Nel modello preclinico i roditori con HFD che assumevano sinbiotici avevano un miglioramento dell'infiammazione e una

diminuzione delle quantità di Enterobatteriacee ed *Escherichia coli* nella mucosa colica. Studi su pazienti NASH hanno dimostrato che l'uso di sinbiotici per 24 settimane determina una significativa riduzione dei livelli di TNF- α e proteina C reattiva. In uno studio controllato con placebo (N = 80), i pazienti NAFLD che hanno ricevuto sinbiotici per otto settimane hanno avuto riduzioni significative del grado di steatosi mentre i pazienti che hanno ricevuto placebo non hanno mostrato alcun miglioramento. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nei livelli di ALT e AST tra i due gruppi.

È bene notare che gli effetti benefici dei pre-, pro- e sinbiotici possono variare tra gli individui, a causa delle differenze nelle abitudini alimentari, nella microflora intestinale e nel background genetico dell'ospite. Tuttavia, è possibile che l'individualizzazione dei trattamenti in base alla composizione del microbiota intestinale possa in futuro migliorare l'efficacia di tale terapia.

Trapianto di microbiota (FMT: fecal microbiota transplant)

Il trapianto di microbiota fecale è un nuovo approccio terapeutico volto a ripopolare il microbiota intestinale di pazienti con flora intestinale sana. L'FMT è stato utilizzato con successo nel trattamento della colite da *Clostridium difficile* refrattaria e ricorrente e attualmente è in corso di sperimentazione nel trattamento di altre patologie caratterizzate da disbiosi, quali anche la NAFLD/NASH. In modelli animali l'FMT ha attenuato la NASH indotta da HFD nei topi migliorando l'accumulo di lipidi intraepatici, l'insulino resistenza e i livelli di citochine proinfiammatorie. Un altro studio ha dimostrato che gli animali con NAFLD che sono stati sottoposti a trapianto fecale andavano incontro ad una riduzione della gluconeogenesi epatica e della permeabilità intestinale. In trial clinici i pazienti con sindrome metabolica che hanno ricevuto

microbiota intestinale da individui sani andavano incontro ad un miglioramento della sensibilità all'insulina e ad un ampliamento della varietà microbica intestinale. Finora questi primi studi suggeriscono che l'FMT potrebbe avere effetti positivi sulla NAFLD/NASH, ma tali risultati andranno confermati in ulteriori studi ancora in corso.

Conclusioni

Lo sviluppo e la progressione della NAFLD è un processo complesso e multifattoriale che dipende da fattori genetici e ambientali.

Le evidenze precliniche e cliniche suggeriscono che la disbiosi intestinale contribuisce alla progressione della NAFLD/NASH e al rischio di sviluppare HCC. Il monitoraggio sierico e fecale di diversi metaboliti batterici come biomarcatori non invasivi di disbiosi intestinale potrebbe rappresentare in un prossimo futuro un utile strumento diagnostico e prognostico nella gestione del paziente con NAFLD e NASH. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari nella NAFLD per una migliore caratterizzazione del microbiota intestinale e successivamente per lo sviluppo di prebiotici e probiotici specifici.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2019; 11: 1712.

Miele L, Giorgio V, Liguori A, et al. Genetic susceptibility of increased intestinal permeability is associated with progressive liver disease and diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 2103-10.

Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-87.

Mouries J, Brescia P, Silvestri A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol* 2019; 71: 1216-28.

Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4814-34.

Dott. Luca Miele, Prof. Antonio Liguori, Prof. Antonio Gasbarrini, Prof. Antonio Grieco, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Traslazionali, Università Cattolica del S. Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:

luca.miele@policlinicogemelli.it;

luca.miele@unicatt.it

Profilo e clinica del microbiota nelle pancreatiti e nel cancro del pancreas (Sintesi)

F. D'Aversa

A dispetto della grande prevalenza delle malattie pancreatiche e dell'importante ruolo di questo organo nell'omeostasi del sistema gastro-intestinale (GI), le evidenze scientifiche sul ruolo del microbiota nel pancreas sano e nelle patologie che lo interessano sono poche.

Inoltre i progressi delle nuove terapie, i metodi di diagnosi precoce in questo campo procedono a rilento rispetto agli altri campi delle malattie gastrointestinali comportando tassi di sopravvivenza per le malattie oncologiche del pancreas ancora bassi.

Per tutti questi motivi è molto importante anche nel pancreas cercare evidenze di nuovi meccanismi di regolazione omeostatica sia in uno stato di salute sia in corso di malattie infiammatorie o neoplastiche.

Tradizionalmente il pancreas veniva considerato come un organo sterile. Oggi sappiamo dalla letteratura che il pancreas possiede un microbiota proprio anche in condizioni di omeostasi, anche se ci sono discordanze sulla sua precisa composizione.

Sono classicamente tre i meccanismi proposti di traslocazione batterica nel pancreas "sano". Il primo prevede che il microbiota del tratto GI superiore possa accedere al parenchima pancreatico mediante il dotto pancreatico. A questo proposito è interessante notare come uno studio del 2019 abbia evidenziato una possibile correlazione tra la disbiosi del microbiota della lingua e il tumore del pancreas. In particolare è stata identificata una serie di gruppi batterici comunemente trovati nel microbiota orale di pazienti con malattia parodontale (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Dialister*, *Veillonella*, and

Haemophilus) che è anche presente nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico (PDAC) e che ha dato una possibile speranza di poter arrivare a un metodo di screening.

Un altro meccanismo di traslocazione potrebbe essere la traslocazione del microbiota intestinale tramite il drenaggio venoso mesenterico prima di arrivare al fegato o il drenaggio linfatico.

L'interazione tra il microbiota dell'ospite e il pancreas prevede un cross-talk bidirezionale- un meccanismo di comunicazione reciproco a "two-pathways", nel quale i peptidi anti-microbici prodotti dal pancreas (CRAMP) inducono diverse funzioni simbiotiche sul microbiota intestinale. A sua volta il microbiota intestinale, attraverso alcuni prodotti del suo metabolismo come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), influenza la funzione esocrina ed endocrina pancreatico e lo stesso rilascio di CRAMP. Alcuni studi hanno dimostrato che la produzione di questi peptidi antimicrobici inoltre influenza il fenotipo immunologico del pancreas, in particolar modo determinando un tipico switch dei macrofagi da un'attività pro-infiammatoria a un'attività di tipo immunoregolatore, diminuendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e di TNF. Questa interazione protegge da malattie gastrointestinali e metaboliche nei modelli sperimentali.

Molte malattie infiammatorie, metaboliche, neoplastiche del pancreas sono caratterizzate da disfunzione esocrina e disbiosi e in ultimo quindi da una riduzione della diversità microbica. Anche fattori ambientali come antibiotici o la dieta hanno una forte influenza sulla composizione del microbiota intestinale. Per esempio, un alterato microbiota nel DM tipo 1 è associato

a una netta riduzione di flora intestinale fermentatrice, in grado di produrre SCFA (che nei modelli murini induce la produzione di insulina da parte delle cellule pancreatiche). L'ambiente pro-infiammatorio generato da questa alterazione dell'omeostasi (diminuzione dei peptidi antimicrobici) potrebbe consentire l'ingresso di questi microrganismi nel pancreas e peggiorare lo stato infiammatorio locale e sistemico. In aggiunta nelle pancreatiti è stato dimostrato un aumento della permeabilità intestinale, che a sua volta potenzia le traslocazioni batteriche che sostengono lo stato pro-infiammatorio.

Un altro campo di ricerca estremamente interessante è quello che mette in luce l'impatto del microbiota sulla progressione del tumore del pancreas. In particolare, entusiasmante è il risultato di uno studio pubblicato su *Cell* nel 2019 da McAllister et al. I risultati dimostrano che il microbiota dei pazienti che sopravvivono più di 5 anni dopo la diagnosi di un tumore del pancreas resecabile (LTS) è significativamente diverso da quello della maggior parte dei pazienti che, dopo resezione pancreatica (STS), hanno una mediana di sopravvivenza di 24-30 mesi. In particolare, questi autori hanno evidenziato che i pazienti LTS possiedono un microbiota tumorale caratterizzato da una alta diversità microbica rispetto ai pazienti STS. Potenziali cofattori come sesso, fumo, BMI sono stati valutati senza trovare una associazione statisticamente significativa con la diversità microbica.

Per rafforzare questo riscontro, i pazienti sono stati stratificati in base alla diversità del microbiota tumorale. È stato dimostrato che i pazienti con un microbiota caratterizzato da un'alta diversità hanno una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto a quelli con una bassa diversità.

Lo studio ha anche dimostrato che esiste una differenza qualitativa oltre che quantitativa tra i LTS e i pazienti STS. In particolare il microbiota tumorale dei

pazienti LTS è caratterizzato da una presenza abbondante di tre comunità tassonomiche: *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas*, and *Streptomyces* associate alla presenza di *Bacillus Clausii*. Questa costituirebbe la firma del microbiota tumorale che potrebbe influenzare la sopravvivenza a lungo termine dopo resezione pancreatica.

Questa diversità microbica si traduce in una diversità di risposta immune, modellata verosimilmente dal microbiota intestinale. Il microbiota tumorale ha la capacità di modellare la risposta immune del microambiente tumorale. Livelli significativamente maggiori di cellule CD3+ e CD8+ sono state evidenziate nei campioni istologici neoplastici dei pazienti LTS rispetto a quelli STS.

Per riassumere questo studio suggerisce che la diversità del microbiota tumorale e la presenza di tre generi batterici all'interno dello stesso contribuiscono all'attivazione di una risposta immune contro il tumore favorita dal reclutamento e dall'attivazione di linfociti CD8+.

Interessante è anche il dato che viene dai modelli murini di KC (a cui viene impiantata una linea di adenocarcinoma pancreatico generata in laboratorio). Dopo un ciclo di terapia antibiotica questi topi sono stati sottoposti a trapianto di microbiota fecale (FMT) da STS, da LTS e da controlli sani. Il volume tumorale dei topi trattati con FMT dai pazienti STS era significativamente maggiore di quello dei topi trattati con FMT dai pazienti LTS.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che la modulazione del microbiota potrebbe aiutare a trattare il tumore del pancreas, aumentando l'efficacia di alcune terapie e rallentando la crescita del tumore.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, Tilg H. Pancreas-Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr* 2019; 39: 249-66.

Lu H, Ren Z, Li A, et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J Oral Microbiol* 2019; 11: 1563409.

Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* 2019; 178: 795-806.

Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64.

Dott.ssa Francesca D'Aversa
UOC Medicina Interna, Gastroenterologia e Malattie del Fegato, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
francesca.daversa@policlinicogemelli.it

Profilo e clinica del microbiota nel trapianto fecale. (Sintesi)

G. Cammarota

La batterioterapia fecale, detta anche trapianto fecale o trapianto di feci o infusione di probiotici umani o trapianto di microbioma fecale, è un trattamento medico non farmacologico, utilizzato con una certa efficacia in soggetti affetti da colite pseudomembranosa sostenuta dal *Clostridioides difficile* (CD) o anche in caso di colite ulcerosa refrattaria alle comuni terapie^{1, 2}.

L'obiettivo di questa innovativa terapia è quello di ripristinare l'ecologia microbica e l'omeostasi del colon, reintroducendo un microbiota umano sano (equilibrato), prelevato da feci di un donatore sano o in certi casi da feci "donate" precedentemente dallo stesso soggetto.

Il meccanismo esatto di azione del trapianto fecale è ancora poco chiaro, tuttavia è plausibile che la ricostituzione e la funzione del microbiota intestinale sia di primaria importanza, in quanto costituisce un fattore di resistenza decisivo contro il CD ed altri patogeni, attraverso meccanismi che includono la resistenza alla colonizzazione batterica e la stimolazione del sistema immunitario intestinale. Decisiva, nell'opporre resistenza alla colonizzazione, è anche la produzione di fattori antimicrobici e la competizione per nutrienti e per siti di recettoriali sull'epitelio da parte del microbiota residente^{3, 4}.

Negli ultimi anni, i Centri che hanno adottato il trapianto di feci per il trattamento delle recidive da CD sono aumentati in maniera significativa, preceduti dalla pubblicazione di numerosi *trials* terapeutici randomizzati controllati che hanno dimostrato in maniera inequivocabile che il trapianto di feci può costituire una risorsa terapeutica per il trattamento dell'infezione da CD, anche delle forme più severe².

Altri studi sono stati dedicati al tentativo di trattamento di patologie infiammatorie croniche, in particolare la colite ulcerosa, della sindrome metabolica, della sindrome dell'intestino irritabile e di alcuni disordini neurologici (autismo e sclerosi multipla). Con l'eccezione della colite ulcerosa (UC), tuttavia, negli altri ambiti clinici finora esplorati, l'adozione del trapianto di microbiota è ancora nella fase sperimentale pre-clinica.

La comprensione dell'efficacia del trapianto fecale nella UC è tuttavia agli inizi ancora oggi. L'alterazione del microbioma intestinale, che dipende principalmente da fattori ambientali (come dieta) e socioeconomici (stile di vita), può essere alla base di alterazioni della risposta immune nei soggetti con UC, rendendo questa malattia uno dei più interessanti modelli di disbiosi⁵. Diversi studi mostrano inoltre che soggetti con UC subiscono cambiamenti specifici nella composizione del microbioma intestinale, associati all'alterazione di diverse funzioni, come una riduzione del metabolismo degli acidi grassi a catena corta e della biosintesi degli amminoacidi, oppure ancora un aumento dello stress ossidativo e della secrezione di tossine⁵.

I risultati preliminari sperimentali sono ancora contrastanti, forse a causa delle differenze esistenti nelle popolazioni di pazienti trattati nei vari studi, in relazione alla severità della malattia, ai differenti protocolli di trapianti fecale, e ai differenti follow-up post-procedura. Tuttavia, il potenziale è notevole, alcuni pazienti con colite ulcerosa rispondono in maniera impressionante⁶⁻⁹. Tuttavia, è evidente che molti fattori possono essere determinanti nel contribuire all'efficacia del trattamento, come ad esempio, il genotipo dell'ospite, il decorso della malattia, l'uso di antibiotici legati

all'insorgenza della malattia, i tipi specifici di disbiosi legata alla UC o le caratteristiche microbiche del donatore.

Per concludere, è probabile che l'applicazione del trapianto fecale nella UC possa rappresentare una reale opzione terapeutica, mancano tuttavia studi ampi e definitivi. È necessario, tuttavia, anche un cambiamento di mentalità nel considerare il trapianto di feci come una terapia cronica da integrare tra le altre opzioni terapeutiche ad oggi disponibili per la UC.

BIBLIOGRAFIA

1. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
2. Ianiro G, Masucci L, Quarante G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 152-9.
3. Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 67-80.
4. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212.
5. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of faecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 156-64.
6. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Faecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-9.
7. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of faecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-8.
8. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-28.

Prof. Giovanni Cammarota, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
giovanni.cammarota@unicatt.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.

